

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1899-1900. — N° 100.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE
DE
L'ORTHOFORME

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 Janvier 1900

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand VILLA

Né le 9 novembre 1876, à Bazoilles-sur-Meuse (Vosges).

Élève de l'École du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Janvier 1900.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1899-1900. — N° 100.

TRAVAIL DU LABORATOIRE DE THÉRAPEUTIQUE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE
DE
L'ORTHOFORME

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 25 Janvier 1900

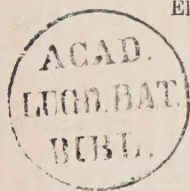
POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Fernand VILLA

Né le 9 novembre 1876, à Bazoilles-sur-Meuse (Vosges).

Elève de l'Ecole du Service de Santé Militaire.



LYON

A. REY, IMPRIMEUR-ÉDITEUR DE L'UNIVERSITÉ

4, RUE GENTIL, 4

—
Janvier 1900.

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM. LORTET. DOYEN.
LACASSAGNE ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. PAULET, CHAUVEAU, BERNE.

PROFESSEURS

Cliniques médicales.	MM LÉPINE.
Cliniques chirurgicales.	BONDET.
Clinique obstétricale et Accouchements.	OLLIER.
Clinique ophtalmologique.	PONCET.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	FOCHIER.
Clinique des maladies mentales.	GAYET.
Physique médicale.	GAILLETON.
Chimie médicale et pharmaceutique.	PIERRET.
Chimie organique et Toxicologie.	MONOYER.
Matière médicale et Botanique.	HUGOUNENQ.
Zoologie et Anatomie comparée.	CAZENEUVE.
Anatomie.	FLORENCE.
Anatomie générale et Histologie.	LORTET.
Physiologie.	TESTUT.
Pathologie interne.	RENAUT.
Pathologie externe.	MORAT.
Pathologie et Thérapeutique générales.	TEISSIER.
Anatomie pathologique.	AUGAGNEUR
Médecine opératoire.	NAYET.
Médecine expérimentale et comparée.	TRIPPIER.
Médecine légale.	POLLOSSON (M.)
Hygiène.	ARLOING.
Thérapeutique.	LACASSAGNE.
Pharmacie.	BARD.
	SOULIER.
	CROLAS.

PROFESSEUR ADJOINT

Clinique des Maladies des Femmes.	LAROYENNE.
---	------------

CHARGÉS DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Clinique des Maladies des Enfants.	WEILL, agrégé.
Maladies des voies urinaires.	CHANDELUX —
Maladies des oreilles, du nez et du larynx.	LANNOIS, —
Accouchements.	POLLOSSON(A.)—
Propédeutique médicale.	ROQUE, —
Propédeutique chirurgicale.	GANGOLPHE, —
Botanique.	BEAUVISAGE. <

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
BEAUVISAGE.	COURMONT.	VALLAS.	PAVIOT.
ROUX.	DEVIC.	SIRAUD.	NOVÉ-JOSSERAND
POLLOSSON (A.)	COLLET.	DURAND.	BÉRARD.
ROCHET.	BOYER.	DOYON.	SAMBUC.
ROLLET.	BARRAL.	PIC.	BORDIER.
CONDAMIN.	MOREAU.		

M. BEAUDUN, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. SOULIER, Président ; M. LANNOIS, Assesseur ;

MM. BOYER et BARRAL , Agrégés.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les Dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A MA MÈRE

A MON PÈRE

Le Colonel VILLA

*Hommages d'inexprimables
reconnaissance et affection.*

A MON FRÈRE GEORGES

A mon Président de Thèse

M. LE PROFESSEUR SOULIER

Professeur de Thérapeutique.

A M. LE D^r L. GUINARD

Chef des Travaux de Thérapeutique à la Faculté de Médecine.
Chargé du Cours de Thérapeutique générale à l'École Vétérinaire.

Au milieu de la joie intense et douce que donne le but atteint, deux noms se pressent en même temps sur mes lèvres, ceux de mon père et de ma mère bien-aimés auxquels je dois tout, sans qui je ne serais rien.

C'est à vous, chers parents, que je dédie ce modeste travail, comme faible témoignage de ma profonde affection et de ma reconnaissance infinie ; à vous dont la tendresse ne s'est jamais démentie un seul instant, vous à qui j'ai peut-être causé trop d'inquiétudes et de larmes, et qui malgré tout vous êtes toujours dévoués, avez tout sacrifié, pour ne songer qu'à assurer mon bonheur et mon avenir.

C'est aussi un devoir pour nous d'assurer de nos sentiments de respectueuse reconnaissance, tous ceux, maîtres ou amis, qui, de près ou de loin, nous ont témoigné quelque intérêt.

C'est à M. le Dr Guinard que revient l'idée première de ce travail, c'est grâce à sa bienveillante et

savante direction que nous avons pu le mener à bonne fin ; qu'il veuille accepter ici nos respectueux et bien sincères remerciements.

M. le professeur Soulier nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse ; nous lui en sommes profondément reconnaissant.

M. le Médecin-Inspecteur général Dujardin-Beaumetz, Directeur du Service de Santé, voudra aussi nous permettre de lui offrir l'hommage de notre très respectueuse gratitude pour l'intérêt dont il a bien voulu nous honorer.

M. le médecin principal de 1^{re} classe Pierrot, notre ancien et regretté sous-Directeur, actuellement médecin chef de l'hôpital militaire Saint-Martin, s'est toujours montré envers nous, durant notre séjour à l'Ecole, d'une paternelle bienveillance. Nous n'oublierons jamais ses sages conseils et ses bontés à notre égard, et nous le prions de voir dans ces quelques lignes l'expression de notre toute sincère reconnaissance et de notre très respectueux dévouement.

Nous n'oublierons jamais l'extrême bienveillance avec laquelle M. le D^r Cerné, notre premier maître, guida nos débuts dans cette carrière ; qu'il nous permette de l'assurer à nouveau de notre reconnaissant et respectueux attachement.

Merci enfin du fond du cœur à notre cousin, M. Gaston Villa, dont l'affectueux accueil ne nous a jamais

fait défaut et qui nous permet de retrouver dans cette ville, loin de tous les miens, les douces joies de la famille. Il s'est acquis, lui et les siens, une large part dans notre cœur et notre reconnaissance vive et sincère.

Après trois longues années, nous quittons enfin cette Ecole, sans un regret. Nous y avons eu souvent des heures bien amères que, seules, quelques franches et sincères amitiés nous ont aidé à supporter. Cependant, malgré sa rigueur, le temps que nous y avons passé nous a été précieux : il nous a appris à connaître la vie et à ne compter que sur nous-mêmes.

15 janvier 1900.

F. VILLA

ERRATA

- P. 18 et p. 19, dans la formule, *au lieu de* $A_2 H^2$, *lire* $Az H^2$.
P. 62, ligne 27, *au lieu de* Freudental, *lire* Freudenthal.
P. 93, ligne 14, *au lieu de* Heintz, *lire* Heinz.
P. 93, ligne 16, *au lieu de* Frevdenthal, *lire* Freudenthal.
-

INTRODUCTION

Dans le *Munschener medicin Wochenschrift* du 24 août 1897, deux savants berlinois, Einhorn et Heinz définissaient un nouveau corps, dérivé de la cocaïne, qui, comme elle, jouirait de propriétés anesthésiques locales remarquables et, de plus, serait absolument inoffensif. — A ce corps ils donnèrent le nom d'orthoforme.

Depuis, comme tous les médicaments nouveaux, l'orthoforme a suscité de nombreux travaux, et même a inspiré plusieurs thèses inaugurales. En abordant à nouveau son étude, notre but n'est pas de faire la critique des opinions émises jusqu'ici; nous voulons seulement essayer de donner un résumé, aussi exact que possible, des connaissances acquises sur ce médicament, montrer nettement quelles sont ses indications, et surtout nous voudrions mettre en garde contre la tendance, fâcheuse à notre avis, de considérer l'orthoforme comme *absolument* dépourvu de toxicité.

Si l'orthoforme a toujours été considéré, jusqu'à présent, comme incapable de provoquer des phénomènes toxiques, c'est sans doute parce qu'on avait étudié incomplètement ses conditions de solubilité.

Tant qu'il se dissout lentement et progressivement, il ne présente aucun danger, et, comme le dit M. DUCRAY, la partie qui se dissout est juste suffisante pour produire l'action anesthésique nécessaire.

Mais nous montrerons, expérimentalement et cliniquement, que toutes les fois que l'orthoforme a été employé dans des circonstances où il pouvait arriver en masse dans l'organisme, soit par la proportion élevée qu'en contenait le véhicule, soit par la rapidité avec laquelle le dissolvait le liquide organique suintant de la plaie sur laquelle on l'appliquait, il y a occasionné des accidents d'intoxication.

Il ne faut donc pas le considérer comme une poudre absolument inerte, comme le talc ou la poudre de lycopode.

En un mot, nous essaierons de rendre à l'orthoforme la véritable place qu'il doit occuper en thérapeutique.

Notre travail comprendra cinq parties :

- 1° *Quelques mots d'historique sur l'orthoforme.*
 - 2° *Etude de ses propriétés physiologiques et toxicologiques.*
 - 3° *Emplois cliniques divers et résultats.*
 - 4° *Rapports des résultats obtenus en clinique avec les données de l'expérimentation.*
 - 5° *Conclusions.*
-

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
EXPÉRIMENTALE ET CLINIQUE
DE
L'ORTHOFORME

CHAPITRE PREMIER

QUELQUES MOTS D'HISTORIQUE
SUR L'ORTHOFORME

Nous ne retracerons pas ici dans tous ses détails l'histoire de ce médicament.

Nous nous bornerons à un énoncé rapide et succinct des principaux travaux grâce auxquels l'orthoforme a acquis une place déjà importante dans la thérapeutique actuelle, renvoyant, pour plus de détails, aux thèses de MM. DUCRAY (de Lyon), TEISSEIRE (de Paris) et BOISSEAU (de Bordeaux).

C'est en Allemagne, vers le milieu de l'année 1897, que l'orthoforme a été étudié pour la première fois. Les travaux de STOCKMANN, FILHEN, EHRLICH, POULSSON, qui prouvaient que pour produire l'anesthésie locale, la molécule de cocaïne, telle que la fournit la nature, n'est pas nécessaire, et que probablement cette propriété analgésique est due à la présence d'un groupe

atomique particulier, qui peut également se rencontrer dans ses dérivés, incitèrent deux savants allemands, EINHORN et HEINZ, à chercher, par modification de la cocaïne, une substance qui, tout en jouissant des mêmes propriétés anesthésiques, soit dépourvue de toute action toxique et, par cela même, puisse être employée avec sécurité.

Ces deux auteurs, admettant que l'action de cet alcaloïde est due à l'anneau hydro-aromatique qu'il contient, c'est-à-dire à l'*éther méthylique hydrogéné de l'acide benzoïloxybenzoïque*, cherchèrent à obtenir des dérivés oxyéthers hydro-aromatiques pouvant donner des sels, et arrivèrent ainsi à préparer *les éthers hexahydrogénés de l'acide benzoïlo-amido-benzoïque*.

Enfin, à la suite d'une série de recherches, ils arrivèrent à cette conclusion que *tous les éthers des oxyacides amidés de la série aromatique étaient des anesthésiques locaux*.

Il ne restait plus qu'à faire un choix, et tous deux s'arrêtèrent sur l'*éther méthylique de l'acide para-amido-méta-oxybenzoïque*, auquel ils donnèrent le nom d'orthoforme, et le définirent ainsi :

« L'orthoforme est une poudre cristalline, sans
« odeur ni goût, peu soluble dans l'eau, se combinant
« avec l'acide chlorhydrique, mais formant un chlorhydrate à réaction fortement acide. Appliqué sur une
« plaie récente ou sur les ulcères douloureux, il produirait une anesthésie locale de longue durée. »

Ce chlorhydrate d'orthoforme, dont parlent EINHORN et HEINZ, est très soluble dans l'eau ; mais son acidité extrêmement accusée est impossible à neutraliser en-

tièrement ; c'est elle, sans doute, qui provoque cette sensation douloureuse produite par l'application locale de ce sel, et rend son usage à peu près impossible en clinique.

Après ces premiers travaux, l'orthoforme, comme tous les médicaments nouveaux, suscita la curiosité des cliniciens, qui désiraient se rendre compte par eux-mêmes de sa valeur anesthésique.

C'est ainsi que, peu de temps après, HIRSBRUCH (de Posen) l'emploie en fine suspension dans l'eau, pour pratiquer des injections hypodermiques, et prétend qu'il produit ainsi une anesthésie locale suffisante pour de petites opérations.

Comme nous le verrons plus loin, c'est peut-être une assertion un peu exagérée.

Les travaux se succèdent alors avec rapidité, tant en Allemagne qu'en France.

VOCUMAYER, REUMAYER, KLAUSSNER, HERZFELD, KALLENBERGER, MOSSE, VON LEYDEN, CERNY, TRUNECECK LICHTWITZ et SABRAZÈS, GINESTOUX, BOISSEAU, TEISSEYRE NOGUÈS, MAYGRIER, GAREL et BERNOUD, ALBERTIN, DUCRAY, etc. l'emploient tour à tour dans une foule d'affections douloureuses circonscrites, et sont unanimes à reconnaître l'innocuité de l'orthoforme. Il a été en effet employé largement et pendant longtemps, sans donner lieu à aucun accident.

L'orthoforme traverse même l'Océan, et en Amérique le Dr FREUDENTHAL (de New-York) l'emploie avec succès en l'associant au menthol, dans le traitement des dysphagies tuberculeuses.

Puis tout à coup, sans raisons apparentes, on voit

survenir, par son emploi, une série de phénomènes d'intoxication générale.

En Allemagne, EPSTEIN; en France, BROcq, DANLOS, ROLLET, LANNOIS, ALBERTIN et bien d'autres, relatent des accidents dus sans contredit à l'orthoforme.

L'engouement dont il était l'objet fait place à la méfiance, et cet anesthésique, après avoir brillé aux premiers rangs, semble menacé de tomber dans l'oubli; certains chirurgiens ne veulent plus en entendre parler et ne veulent à aucun prix l'employer.

Cette manière de faire est évidemment trop radicale et très exagérée. L'orthoforme est un anesthésique local de quelque valeur, qui peut rendre, et a déjà rendu d'incontestables services à la thérapeutique de la douleur. Il n'est susceptible de provoquer des accidents que dans des circonstances spéciales qu'il importe de bien connaître, afin de pouvoir les éviter dans l'avenir. Nous ajoutons d'ailleurs que ces accidents n'ont jamais été bien graves, et ont toujours cédé rapidement à la cessation du médicament. Il est évidemment beaucoup moins dangereux à manier que la cocaïne, et peut lui être préféré dans une foule de cas.

Ainsi, voilà à peine deux ans que l'orthoforme est sorti de l'inconnu, et déjà il a donné lieu à bien des travaux et à bien des discussions; aussi, c'est avec une certaine appréhension, mais avec une conviction absolue, que nous abordons à nouveau son étude, et auprès de quelques-uns sa réhabilitation.

Nous croyons qu'il y a dans son histoire une lacune à combler, une mise au point à faire, et c'est dans ce but que nous publions ce modeste travail. Nous serions

suffisamment récompensé si nous parvenions à bien pénétrer le lecteur de cette idée, que l'orthoforme, tout en étant un anesthésique local précieux, jouit, comme la plupart des médicaments, d'une toxicité qu'il n'y a aucun intérêt à dissimuler, mais au contraire à bien déterminer.

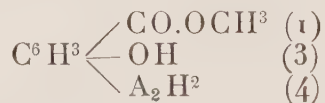
Qu'il ne soit toxique qu'à doses relativement élevées et dans des circonstances spéciales, d'accord ; mais enfin, il l'est, et on doit le savoir si l'on ne veut s'exposer à des méprises désagréables.

CHAPITRE II

PHYSIOLOGIE ET TOXICOLOGIE DE L'ORTHOFORME

Au sujet de la chimie de l'orthoforme, nous ne dirons rien autre que les quelques lignes que nous y avons consacrées en faisant l'historique du médicament. Nous renverrons pour plus amples détails aux travaux très complets de EINHORN et HEINZ, fort bien résumés d'ailleurs dans la thèse de M. DUCRAY.

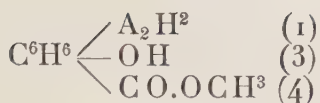
Toutefois, nous ferons remarquer qu'il existe deux espèces d'orthoformes : le premier qui fut décrit et livré aux usages médicaux est le dérivé *para-amidé* :



Ether méthylique
de l'acide para-amido-méta-oxybenzoïque.

Cet orthoforme, connu dans le commerce sous le nom d'*ancien orthoforme*, était d'une préparation relativement coûteuse.

EINHORN ET HEINZ ont pu préparer en grand, et à un prix relativement faible, le dérivé *méta-amidé* dont on se sert aujourd'hui, et qui fut appelé par ses auteurs *orthoforme nouveau*.



C'est l'éther méthylique de l'acide méta-amido-para-oxybenzoïque. C'est de ce dernier qu'on se sert maintenant. Il est fabriqué en gros par la *Compagnie parisienne des couleurs d'aniline de Creil*, qui le livre au commerce en boîtes cachetées.

Ce nouvel orthoforme jouit absolument des mêmes propriétés que l'ancien et n'a sur lui que l'avantage d'être moins coûteux.

Au point de vue chimique, il est facile de différencier les deux orthoformes.

Nous ne donnerons pour cela que le procédé suivant à l'aide de la soude, très simple.

On met dans un flacon 1 à 2 centigrammes de la substance à essayer, X à XV gouttes de lessive des savonniers, et 50 centimètres cubes d'eau. On bouche et on agite quelques instants.

On observe alors :

Avec l'ancien orthoforme, une coloration *jaune verdâtre*.

Avec le nouvel orthoforme, une coloration *rosée ou rougeâtre*.

Ceci dit, nous nous occuperons immédiatement de l'action de l'orthoforme sur l'organisme, en nous basant sur les résultats de l'expérimentation et de la clinique.

MM. SOULIER ET GUINARD ont fait de nombreuses expériences sur les animaux. Ils ont réuni toutes leurs recherches en un mémoire publié au début de

cette année par les *Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie*. Ce mémoire ayant été écrit par nos maîtres, nous sommes autorisé à y faire de nombreux emprunts ; nous verrons que l'orthoforme est susceptible de produire chez les animaux des désordres assez graves quand on l'administre à doses élevées, et variables surtout suivant le mode d'administration.

Tout d'abord, si l'on ne considère que l'action anesthésique de ce corps, on est frappé de voir l'activité et la durée des effets que lui accordent tous les auteurs, par rapport à l'innocuité absolue que tous sont également unanimes à lui reconnaître.

De deux choses l'une :

Ou l'orthoforme est trop peu soluble pour pouvoir arriver dans l'organisation en quantité suffisante et assez rapidement et y produire des accidents (nous verrons plus loin que c'est la véritable hypothèse).

Ou bien il est véritablement dépourvu de toute toxicité et on pourra sans aucune crainte « en administrer autant qu'il en faudra pour obtenir l'effet analgésique désiré » (Ducray, *loc. cit.*).

Il faut donc, tout d'abord, chercher quelles sont les conditions de solubilité de l'orthoforme.

C'est ce que MM. GAREL et BERNOUD ont omis de faire dans leurs recherches et cette omission explique naturellement leurs conclusions.

I. Solutions d'orthoforme.

A. Eau. — L'orthoforme se dissout à peine, dans l'eau simple, dans la proportion de 1 pour 100.

L'antipyrine, dont on connaît la propriété favorisante pour la dissolution de la quinine, favorise aussi, mais beaucoup moins, celle de l'orthoforme. La préparation doit être faite à chaud, avec parties égales des deux substances :

Antipyrine	} <i>à à</i> 1 gramme
Orthoforme	
Eau.	100 grammes.

On obtient un liquide jaune verdâtre, couleur absinthe, diluée et ne précipitant plus par refroidissement.

Si, pour la même quantité d'eau, on diminue la proportion d'antipyrine, ou on augmente celle d'orthoforme, on obtient par le refroidissement de belles et longues aiguilles, jaune orangé.

Toutefois, on peut le dissoudre en quantité relativement considérable dans l'eau bouillante; mais par refroidissement, la solution précipite presque immédiatement, et avec d'autant plus de rapidité que le refroidissement est plus brusque et la proportion d'orthoforme plus grande. Cette précipitation commence entre 25 et 30 degrés environ.

Par contre, si l'on ne dépasse pas la proportion de 50 centigrammes d'orthoforme pour 100 grammes d'eau, on obtient une solution très stable et neutre; presque incolore au moment de sa préparation, le liquide ne tarde pas à jaunir et, avec le temps, à laisser déposer un précipité rouge brique, qui semble être dû à l'oxygénation du médicament.

Cette propriété que possède l'orthoforme d'absorber

l'oxygène lui est commune avec la plupart des phénols. Comme eux, il brunit à l'air en présence d'un alcali.

B. Alcalis. — L'orthoforme est facilement soluble dans les alcalis, notamment dans la soude; nous avons pu en dissoudre à froid 1 gr. 50 dans 30 centimètres cubes d'une solution de carbonate de soude au 1/10. Mais cette solution s'oxyde très vite, et au bout de quelques jours notre liquide, qui au moment de sa préparation était seulement légèrement citrin, était devenu d'un rouge brun intense, presque noir.

C. Huile et glycérine. — L'huile et la glycérine ne semblent capables de maintenir en dissolution que des doses extrêmement faibles d'orthoforme.

A froid, elles le maintiennent assez bien en suspension; mais, au bout de quelques heures, tout le sel se dépose au fond du flacon, tandis que la partie supérieure du liquide reprend sa coloration normale.

A chaud, il est facile d'obtenir des dissolutions glycéринées d'orthoforme à 5 et même 10 pour 100, mais ces dissolutions sont instables, croyons-nous, contrairement à l'opinion de M. NOGUÈS.

Si l'on fait chauffer un mélange d'orthoforme et de glycérine au bain-marie, on ne tarde pas à voir l'orthoforme se dissoudre complètement. On obtient ainsi un liquide sirupeux et citrin; mais, par le refroidissement, après une heure environ, et sans aucune adjonction d'eau, on voit se former de longues aiguilles très fines, réunies par groupes, d'une couleur plus claire que le reste du liquide.

Si à ce moment on ajoute quelques gouttes d'eau, et qu'on agite un peu le flacon, le liquide se trouble rapidement ; les aiguilles se dissocient, augmentent considérablement de nombre, et se répartissent également dans la totalité du mélange.

Enfin, par le repos, elles ne tardent pas à se déposer au fond du flacon sous forme d'une bouillie grisâtre hérissée de fines pointes, tandis que le reste du liquide, tout en gardant sa coloration citrine, due sans doute à la dissolution complète d'une quantité infime d'orthoforme, redevient limpide.

D. Série aromatique. — L'orthoforme semble absolument insoluble dans la plupart des liquides de cette série. C'est ainsi qu'il est impossible de le dissoudre dans le chloroforme, la benzine, le sulfure de carbone et l'essence de thérébentine.

Il est légèrement soluble dans l'éther ; cette solubilité est suffisante pour obtenir avec le collodion des solutions à 2,5 pour 100 environ.

Collodion	30 grammes
Orthoforme	75 centigrammes.

Dans le formol, il commence par se dissoudre en changeant de couleur ; mais il se produit rapidement un abondant précipité, qu'il serait peut-être rationnel d'attribuer à une décomposition du produit.

E. Alcool. — Enfin l'orthoforme se dissout bien dans l'alcool. Mais si l'on veut obtenir une solution stable, on ne doit pas dépasser la proportion de 1

gramme d'orthoforme pour 5 centimètres cubes d'alcool à 93 degrés.

En ajoutant de l'eau distillée, on peut obtenir des solutions hydro-alcooliques d'orthoforme parfaitement stables, et pouvant être utilisées pour l'étude expérimentale du médicament.

Voici deux formules de ces solutions :

Solution I.	Solution II.
Orthoforme . . 4 gr.	Orthoforme . . 1 gr.
Alcool 34 c.c.	Alcool 10 c.c.
Eau 66 c.c.	Eau 90 c.c.

Ces deux solutions sont à recommander particulièrement pour le pansement des crevasses du sein ; l'orthoforme joint, en effet, ses propriétés à celles de l'alcool, et l'on sait l'excellent parti que le professeur Budin a tiré du pansement à l'alcool dans le traitement de cette affection.

Nous ferons encore remarquer qu'on ne peut varier les proportions respectives d'alcool et d'orthoforme, sous peine de voir aussitôt ce dernier précipiter.

F. Acide chlorhydrique. — L'orthoforme se combine avec cet acide pour former un chlorhydrate d'orthoforme très soluble dans l'eau, et grâce auquel il est facile d'obtenir des solutions aqueuses à 4 et 5 pour 100.

Ce nouveau corps cristallisable jouit des mêmes propriétés calmantes que l'orthoforme ; malheureusement, il possède une réaction très acide, presque impossible à neutraliser, et qui empêche de l'employer

dans un grand nombre de cas, notamment dans le traitement de l'ulcère rond.

G. — Enfin, l'orthoforme est soluble dans les liquides organiques tels que la *salive*, le *sérum sanguin*.

C'est là une propriété très importante à connaître, car elle donne la clef de la plupart des cas d'intoxication par ce médicament.

Elle ne nous surprend d'ailleurs pas, puisque nous avons vu que l'orthoforme est très soluble dans les alcalins et que la plupart des liquides organiques sont alcalins.

Quant au suc gastrique, l'orthoforme se combine avec son acide chlorhydrique pour former du *chlorhydrate d'orthoforme*, lequel, comme nous l'avons dit, est également très soluble.

Absorption et élimination de l'Orthoforme.

L'orthoforme appliqué en poudre sur des plaies, se dissout faiblement dans les liquides qui les imprègnent, d'autant plus facilement toutefois que le liquide est plus alcalin.

Il est soluble dans la plupart des liquides de l'organisme, entre autres le sérum sanguin et la salive. C'est cette solubilité dans le sérum qui explique quelques-uns des accidents qu'a pu occasionner son administration par la voie hypodermique, intra-musculaire et intra-veineuse.

Des expériences nombreuses faites par M. MOSSE (de Berlin) et par nos maîtres MM. SOULIER et GUINARD il ressort que l'orthoforme en dissolution est facilement

absorbé par l'estomac et l'intestin. Administré en simple suspension par la voie stomacale, il semble s'absorber tout aussi bien, par cette raison qu'en arrivant dans l'estomac, il se transforme en chlorhydrate d'orthoforme très soluble.

Lorsque cette transformation est suffisante, la réaction du contenu stomacal n'est plus que faiblement acide, car la plus grande partie de l'HCl est éliminé sous forme de chlorhydrate d'orthoforme.

Cette absorption de l'orthoforme par la muqueuse gastrique est très rapide, et quelquefois dix à quinze minutes après l'ingestion, le plus souvent au bout de vingt à trente minutes, parfois une heure quand la dose absorbée a été très faible, on voit apparaître dans les urines la réaction caractéristique des produits diamidophénoliques¹.

De plus, cette élimination est presque parfaite, car l'administration de doses élevées, (10 grammes chez des chiens de 10 à 12 kilogrammes) ne donne plus aucune réaction dans l'urine au bout de vingt-quatre à trente-six heures.

Sous quelle forme se fait cette élimination ?

MM. GUINARD et SOULIER, dans quelques essais chez le lapin, ont retrouvé dans les urines, après évaporation, des cristaux blanc jaunâtre, brillants, et offrant tous les caractères réactionnels du chlorhydrate d'orthoforme.

¹ Coloration noire par addition de quelques gouttes de perchlorure de fer.

Cette réaction est extrêmement sensible.

Cependant, en dehors des circonstances où l'orthoforme introduit en masse dans le courant circulatoire n'y subit qu'un minimum de transformation, il est probable qu'il doit subir dans le milieu sanguin, milieu essentiellement alcalin, des phénomènes d'oxydation, analogues à ceux que nous avons signalés plus haut à propos des alcalins.

Mais en général l'orthoforme ne peut être isolé dans les urines, ni retrouvé à l'état de composé quelconque.

M. Mosse, qui avait déjà étudié avec soin cette partie de l'histoire de ce médicament, a seulement constaté l'augmentation d'acide sulfurique dans les urines à la suite de son administration et l'apparition des réactions des produits diamidophénoliques.

Le plus souvent les urines émises, un peu foncées, sont claires et s'indiquent avec une altération du rein. Mais l'expérience suivante de M. le Dr GUINARD prouve qu'il ne faut pas en conclure que l'orthoforme est incapable de produire des lésions de cet organe.

EXPÉRIENCE

Lapin de 2 kg. 660. On fait une injection intraveineuse d'une solution aqueuse d'orthoforme à 1 pour 100, d'une température constante de 38 à 40 degrés, et avec une vitesse de 1 c. c. 9 à la minute.

L'expérience dure quatre heures trois minutes; en voici les résultats :

Les premiers centimètres cubes produisent un calme complet chez l'animal qui, durant les préparatifs, se défendait énergiquement. La respiration est calme.

Vers le milieu de l'expérience, la respiration devient difficile,

plaintive, saccadée; atténuation, puis abolition des réflexes sensitifs; troubles profonds du côté du cœur.

Huit menaces de syncope nécessitent des arrêts dans l'injection. Enfin l'animal tombe dans un coma profond, et meurt après avoir reçu 568 centimètres cubes de la solution, soit 5 gr. 68 d'orthoforme, correspondant à 1 gr. 75 par kilogramme.

Vers la fin de l'expérience, l'animal émet des urines brun marron, légèrement acides et fortement albumineuses. Elles laissent déposer un magma dans lequel l'examen microscopique révèle de petits cristaux et beaucoup de globules sanguins altérés. Rien à l'examen spectroscopique.

Autopsie. — Tous les organes sont congestionnés et remplis d'un sang brun foncé. Le cœur est dilaté, les vaisseaux distendus.

L'examen des reins, fait par M. CAROUGEAU, chef des travaux d'anatomie pathologique à l'Ecole vétérinaire, a donné les résultats suivants :

« Lésions surtout accusées dans la couche corticale. Profonde altération des tubes contournés, dont les cellules épithéliales n'ont plus de contours nets; les corps protoplasmiques sont plus ou moins fusionnés entre eux; leur extrémité interne est granuleuse, en voie de destruction, les noyaux sont faiblement colorés, parfois invisibles. Nombreuses granulations protéiques et graisseuses dans la lumière des tubes. Dans quelques points, l'épithélium est détaché de la basale.

« Dans cette même zone corticale, on aperçoit plusieurs petits foyers hémorragiques, siégeant soit entre les tubes, soit dans leur intérieur.

« Ces altérations diminuent progressivement, jusqu'au niveau des anses de Henle.

« Les glomérules de Malpighi sont très apparents; un exsudat légèrement graisseux sépare le bouquet vasculaire de la capsule. »

III. — Toxicité de l'Orthoforme.

Au premier abord, il est surprenant qu'un corps jouissant de propriétés anesthésiques assez importantes, soit dénué de toute toxicité. Tous les anesthésiques sont des modificateurs du système nerveux, et c'est une chose acquise que tout ce qui touche à ce système si délicat, doit toujours être manié avec prudence.

Or, tous les auteurs ayant vanté à qui mieux mieux l'innocuité absolue de l'orthoforme, il était intéressant de rechercher comment cet anesthésique pouvait n'être pas toxique dans les diverses conditions de son emploi, sur les surfaces absorbantes et à l'intérieur.

Aussi MM. GUINARD ET SOULIER ont-ils particulièrement étudié cette partie de l'histoire de l'orthoforme.

Voici les résultats auxquels ils sont arrivés, après de nombreuses expériences chez le chien, le porc, le lapin, la grenouille, faisant absorber le médicament soit par la voie stomacale, la voie veineuse, soit par injections intrapéritonéales ou hypodermiques.

Voie stomacale. — Chez le *chien*, les doses d'orthoforme susceptibles d'être absorbées par l'estomac, sans provoquer d'accidents, sont assez élevées, à condition, toutefois, qu'on prenne la précaution de fractionner ces doses.

Des chiens de 18 à 20 kilogrammes supportent bien des doses de 9 à 10 grammes d'orthoforme ;

mais si l'on dépasse cette proportion, les animaux vomissent presque immédiatement.

Quelquefois, ces vomissements sont tardifs. Un chien de 8 kilogrammes n'a vomi que quatre heures et demie après l'absorption de 5 grammes d'orthoforme. Un autre, de 19 kilogrammes, après en avoir pris 10 grammes, n'a vomi qu'une heure quinze minutes après.

Ce premier effet de l'orthoforme empêchait naturellement de se rendre compte de ses effets généraux.

Pour pouvoir apprécier ces effets, il fallait donc s'opposer au rejet du médicament, par la ligature de l'œsophage.

MM. Garel et Bernoud ont vivement critiqué cette manière d'agir, en prétendant que le chien, après ligature de l'œsophage, n'était plus dans son état de résistance normal. Nous leur répondrons que cette opération, si elle est faite avec toutes les précautions voulues, et c'est le cas dans les expériences de nos maîtres, ne peut avoir aucun retentissement immédiat sur la santé de l'animal ; des chiens, pris comme témoins, sur lesquels la ligature de l'œsophage avait été pratiquée, sans absorption préalable d'orthoforme, n'ont présenté aucun trouble consécutif dans les quelques heures qui suivirent l'opération, tandis que ceux auxquels, avant la ligature, on avait fait ingurgiter une certaine quantité d'orthoforme, ont présenté au bout de quelques instants des troubles nettement accusés, tels que titubation, vertiges, dépression intensive, troubles qui ne peuvent être évidemment attribués qu'à l'action toxique de l'orthoforme sur le système nerveux central.

Puis enfin, pour quiconque a fait un peu d'expérimentation et sait ce que peut faire une simple ligature d'œsophage destinée à s'opposer à la libération de l'estomac, il est impossible de voir dans cette opération une cause d'aggravation de la toxicité d'un corps.

Voici donc le résumé d'une de ces expériences :

EXPÉRIENCE

Jeune chien de 18 kilogrammes en pleine digestion.

On lui fait ingérer, à 11 heures du matin, 9 grammes d'orthoforme en dissolution dans l'eau à 50 degrés et on lie l'œsophage.

Dix minutes après, l'animal est triste, il titube et oscille du train de derrière, mais ne tombe pas. Il est manifestement déprimé, mais ne présente ni modification de la sensibilité, ni efforts de vomissements.

Pendant tout le reste du jour, l'animal a montré une tristesse profonde, quelques tremblements sous la forme de frissons, mais rien de plus.

Dans la soirée, il a eu une miction très abondante, et dans les urines, très foncées en couleur, on retrouve la réaction caractéristique avec une grande intensité.

L'animal a été sacrifié à 6 heures du soir; il n'y avait plus aucune trace d'orthoforme dans le contenu stomacal, qui renfermait encore de la viande en pleine digestion.

Cette expérience semble également prouver que l'orthoforme apporte une gêne considérable à l'action digestive du suc gastrique, puisque huit heures après l'absorption de viande, celle-ci n'est pas encore complètement digérée.

En somme, il est établi qu'une dose maxima de 1 gramme par kilogramme d'animal, administrée par l'estomac est toxique pour le chien.

D. Ducray fait observer qu'en clinique, on n'aura jamais l'idée d'en faire prendre 60 grammes à un homme de 60 kilogrammes; c'est probable ! Mais nous lui ferons observer d'abord que cette dose de 1 *gramme* est une *dose maxima*, et qu'en réalité on a relaté des accidents avec des quantités beaucoup moindres.

D'ailleurs, quand on entreprend de déterminer le degré de toxicité d'un produit destiné à des usages thérapeutiques, on cherche et on administre la dose mortelle, ce qu'on appelle l'équivalent toxique vrai ou expérimental, et on ne s'occupe pas directement de la dose thérapeutique.

La critique de M. Ducray n'a donc aucune signification, car pour quelque médicament que ce soit, quand on parle de *dose toxique*, on ne parle pas de *dose thérapeutique*.

On est toujours autorisé à fixer *exactement* la première; bien mieux, on doit toujours le faire; aussi pouvons-nous regretter qu'au lieu de chercher à amoindrir l'importance des expériences de MM. Soulier et Guinard, M. Ducray n'ait pas songé à entreprendre lui-même ces essais.

Dans la toxicité de l'orthoforme par l'estomac, plusieurs facteurs entrent en ligne de compte, tels que l'état de l'estomac (vacuité ou présence d'aliments), forme du médicament employée (orthoforme en poudre, en solution); enfin et surtout, les malades chez lesquels on emploie l'orthoforme, ont une muqueuse gastrique qui, étant ulcérée, se prête beaucoup mieux à une absorption rapide et en masse, que chez nos chiens dont la muqueuse était absolument saine.

De plus, on sait que dans l'ulcère de l'estomac, la quantité d'acide chlorhydrique est notablement augmentée; cette augmentation facilitera la transformation de l'orthoforme en chlorhydrate d'orthoforme, lequel, nous l'avons vu, est très soluble.

Voie péritonéale. — Administré par la voie intrapéritonéale, chez le chien, en solutions chaudes à 1 pour 100, l'orthoforme produit des accidents graves, à des doses beaucoup moindres que par la voie stomacale; dès qu'on atteint 50 centigrammes par kilogramme la mort survient rapidement, parfois en moins de six minutes.

Chez le lapin également, les injections d'orthoforme dans le péritoine donnent lieu à de sérieux accidents. Le véhicule dans lequel on dissout le médicament joue lui aussi, un grand rôle dans la gravité des effets. C'est ainsi que l'addition d'alcool augmente dans de notables proportions la toxicité de l'injection.

Le tableau suivant, résumant quelques essais de nos maîtres, permettra de vérifier ces assertions. On y trouvera à la fin, les résultats de trois expériences, faites uniquement avec une solution d'eau et d'alcool, afin de bien mettre en relief la part qui revient à ce dernier dans les phénomènes d'intoxication.

Poids des lapins en kilogrammes	Dose d'orthoforme en centigrammes	Quantité d'eau en centimètr. cubes	Alcool en centimètr. cubes	Grammes d'orthoforme par kilogramme	RÉSULTATS APRÈS L'INJECTION
2.220	0.25	25	»	0.112	Premiers accidents après 2 minutes ; troubles moteurs rapidement dis- sipés.
2.440	0.50	50	»	0.240	Premiers accidents après 3 minutes ; spasmes ; troubles moteurs et sen- sitifs ; 30 minutes après, tous ac- cidents ont disparu.
2.130	0.50	50	»	0.234	Premiers accidents après 2 minutes ; troubles moteurs et sensitifs dis- sipés après 31 minutes.
1.930	0.50	50	»	0.259	Premiers accidents après 2 minutes ; assez légers ; complètement et ra- pidement dissipés.
2.306	0.75	75	»	0.325	Premiers accidents après 3 minutes ; troubles moteurs rapidement dis- sipés (30 minutes).
2.337	1.00	100	»	0.427	Premiers accidents après 1 minute ; troubles moteurs et sensitifs gra- ves ; mort en moins de 6 minutes.
1.720	1.00	70	»	0.581	Premiers accidents après 2 minutes ; mort après 8 minutes.
2.320	0.125	10	1.5	0.053	Pas de troubles bien apparents.
2.535	0.25	22.5	2.5	0.098	Premiers accidents après 3 minutes ; dépression profonde. Rétablis- sement progressif, complet après 50 minutes.
2.220	0.50	45	5	0.245	Premiers accidents après 2 minutes ; dépression très profonde ; rétablis- sement lent.
2.170	0.50	45	5	0.235	Premiers accidents après 1 minute ; état très grave ; rétablissement très lent.
2.150	0.50	45	5	0.232	Accidents graves et mort en moins de 6 minutes.
2.070	0.50	45	5	0.245	Accidents graves après 1 minute, ayant persisté plus d'une heure. Rétablissement.
2.600	0.75	69	6	0.288	Mort en 7 minutes.
1.995	1.00	69	6	0.501	Mort en 2 minutes.
2.090	»	22.5	2.5	»	Aucun effet appréciable.
2.270	»	45	5	»	Ivresse passagère. Rétablissement.
2.525	»	64	6	»	Ivresse agitante légère ; pas de dé- pression apparente ; retour rapide à l'état normal.

L'orthoforme est également toxique, à doses relativement faibles, chez les oiseaux, comme le montrent les expériences suivantes, que M. le D^r Guinard a bien voulu mettre à notre disposition.

A un pigeon adulte, très vigoureux, on fait une injection de 10 centimètres cubes, avec la solution d'orthoforme à 1/2 pour 100, dans le péritoine, en pénétrant franchement en arrière du sternum.

Trois minutes après, le pigeon oscille sur ses pattes ; quand il veut marcher, il titube et tombe en avant ou sur les côtés, comme s'il était ivre. Bientôt, il est incapable de se tenir debout, et tombe sur le sol dans un état de dépression analogue à celui qu'ont présenté les animaux mammifères qui ont servi aux précédentes expériences.

Après avoir été assez sérieusement malade, cet animal s'est rétabli peu à peu.

Un deuxième pigeon, adulte et vigoureux, reçoit aussi une injection intrapéritonéale de 10 centimètres cubes de la solution d'orthoforme à 1/2 pour 100.

Trois ou quatre minutes après, titubations, perte d'équilibre, rappelant le début de la cocaïnisation chez ces animaux, puis dépression progressive, chute en avant chaque fois que l'animal veut se déplacer, enfin, incapacité de rester debout.

Mais, comme le précédent, cet animal s'est rétabli, et au bout de 50 à 55 minutes, il paraissait revenu à son état normal.

La même expérience répétée sur un troisième pigeon dans les mêmes conditions, a donné des résultats absolument identiques.

L'orthoforme étant un anesthésique local, il nous a paru intéressant, lorsque nous avons été au courant des effets qu'il produit chez le pigeon, de voir quelles seraient les conséquences de son application immédiate sur le cerveau.

Pour cela, en prenant toutes les précautions voulues, M. Guinard a découvert la surface supérieure du cerveau de deux pigeons, par l'ablation de la voûte crânienne et l'incision des méninges. Cela fait, nous avons saupoudré la surface des hémisphères ainsi mise à nu avec de la poudre d'orthoforme.

Mais dans ces conditions, nous n'avons pas observé la moindre modification apparente dans l'état des animaux.

Chez la grenouille, les manifestations de l'orthoforme sont sensiblement les mêmes que chez les mammifères. Pour ces batraciens, le médicament est toxique à la dose d'environ 185 à 190 milligrammes par kilogramme d'animal. C'est ainsi qu'une grenouille de 40 grammes succombe à l'absorption de 0,0075 d'orthoforme.

Voie veineuse.— Pour arriver à déterminer la toxicité par la voie veineuse, MM. Soulier et Guinard se sont servis d'une solution aqueuse à 50 grammes pour 100, additionnée ou non de chlorure de sodium. Ils sont arrivés à cette conclusion que, dans ce mode d'administration, le facteur « vitesse d'injection » a une importance plus grande que pour beaucoup d'autres agents.

Après Dastre et Loye, on ne saurait trop insister, avec

M. Guinard, sur l'importance de ce facteur vitesse dans la détermination des effets toxiques d'une substance par injection intra-veineuse.

Cet auteur, après de nombreux essais comparatifs pour le cas particulier de la toxicité urinaire, a pris comme moyenne de la vitesse d'injection, un écoulement de 1 centimètre cube toutes les vingt secondes ; il ajoute que s'il ne faut pas aller trop vite, il ne faut pas non plus aller trop lentement, car au delà d'une certaine limite, le poison peut avoir le temps de s'éliminer en partie, au fur et à mesure qu'il pénètre dans le courant sanguin.

Cette vitesse de 3 centimètres cubes à la minute, par la solution d'orthoforme à 50 grammes pour 100 est encore trop faible.

Le médicament s'élimine rapidement par les urines, où on le retrouve, bien avant d'arriver à la mort des sujets.

Le lapin supporte dans ces conditions des doses de poison supérieures au coefficient expérimental admis, et ne succombe qu'après l'administration de 1 gr. 012 par kilogramme d'animal ; mais au cours de l'expérience il urine beaucoup, et on trouve dans ses urines, d'une manière intense, la réaction caractéristique.

Si maintenant on fait l'injection avec une vitesse d'écoulement de 20 centimètres cubes par minute, avec intervalle de trois à quatre minutes entre chaque série de 20 centimètres cubes, on voit les phénomènes toxiques survenir après l'administration de 214 milligrammes seulement d'orthoforme.

Dans ce dernier cas, l'auteur s'est bien assuré que la

mort était due à l'intoxication et non à l'arrivée trop brusque du liquide dans le sang.

Cette augmentation du facteur vitesse est parfois nécessaire pour déterminer l'équivalent toxique d'un corps.

On sait en effet que cet équivalent a été défini par Joffroy « la quantité minimum de matière qui, contenue entièrement, à un moment donné, dans le sang d'un animal, tue fatalement 1 kilogramme de matière vivante ».

Or, on est quelquefois obligé d'augmenter la vitesse d'injection pour que l'élimination ne s'oppose pas à l'appréciation de l'élément le plus important pour la détermination de cet équivalent.

Ces équivalents toxiques de l'orthoforme sont :

Chien : ingestion, 1 gramme par kilogramme.

— injection intrapéritonéale, 50 centigrammes par kilogramme.

Lapin : injection intrapéritonéale, 40 à 45 centigrammes par kilogramme.

— injection intraveineuse, 214 centigrammes par kilogramme.

IV. Effets de l'orthoforme sur les principaux systèmes de l'organisme.

La reproduction des diverses expériences suivantes, de M. le Dr Guinard, donnera une idée très nette des troubles que l'orthoforme est susceptible de produire chez les animaux. Elle montrera également la différence entre la gravité de ces troubles, suivant la voie

d'introduction du médicament, et cette différence cadre bien avec nos assertions précédentes, puisqu'elle est basée sur la rapidité plus ou moins grande d'absorption.

EXPÉRIENCE

Petite chienne, 11 kilogrammes, très vigoureuse.

On administre 7 grammes d'orthoforme dissout dans 400 grammes d'eau à 40 degrés. Ligature de l'œsophage.

Presque aussitôt surviennent des nausées et des efforts de vomissements énergiques, répétés et prolongés.

Bientôt après l'animal titube, perd son énergie, oscille en marchant, du train postérieur. Enfin il tombe et ne peut se relever.

Les efforts de vomissements persistent; plusieurs défécations et une miction.

Au bout de douze minutes, on note une dépression nerveuse très accusée; l'animal laisse écouler une salive visqueuse, teintée de jaune, puis tombe dans un collapsus profond.

La sensibilité périphérique est totalement abolie : on peut pincer, piquer l'animal, même en des points habituellement très sensibles, tels que le coussinet plantaire; on incise même un orteil sans provoquer la moindre manifestation douloureuse.

Trente minutes après, la chienne, toujours étendue, redresse cependant la tête quand on l'appelle, mais ne cherche pas à se relever; persistance de l'insensibilité périphérique.

Une heure après, elle est debout, un peu faible encore et titubante; la sensibilité a reparu entièrement.

Sept heures après, tout phénomène d'intoxication a disparu.

Autopsie. — On sacrifie alors l'animal pour en faire l'autopsie.

Vessie pleine d'une urine très foncée en couleur, acide, donnant nettement la réaction caractéristique.

Cette réaction est encore sensible avec une dilution de VI gouttes d'urine dans 150 centimètres cubes d'eau.

La muqueuse stomacale est saine et ne présente que quelques petits points hémorragiques, dus sans doute aux efforts de vomissement.

L'intestin est rempli d'un liquide noir d'encre; pas de lésions.

La coloration du sang est légèrement brune.

EXPÉRIENCE

Chien de 10 kg. 500; on injecte dans le péritoine, en solution aqueuse à 45 degrés, 5 grammes d'orthoforme.

Trois minutes après les premiers symptômes apparaissent, et l'on voit se dérouler : titubation, perte d'équilibre, chute sur le sol, spasme extensif et contracture passagère des membres avec facies grimaçant. Puis la dépression nerveuse s'aggrave et l'animal tombe dans le collapsus.

Respiration lente, irrégulière.

Cœur faible et accéléré.

La sensibilité périphérique s'émousse et disparaît.

Une salive jaune clair s'écoule des commissures.

Enfin, au bout de huit minutes, la respiration s'arrête, tandis que le cœur bat encore pendant quatre minutes.

Autopsie. — Rien de particulier, si ce n'est la coloration brune du sang.

Comme on le voit, ces troubles à peu près constants sont, par ordre d'apparition : dépression nerveuse considérable; efforts de vomissements plus ou moins intenses; modifications très sensibles dans la sensibilité périphérique aboutissant même à sa disparition complète, pour arriver finalement à sa réapparition intacte; modifications des sécrétions glandulaires; enfin, troubles circulatoires et respiratoires.

Action dépressive sur le système nerveux. —

M. Guinard a montré d'une manière indiscutable, par des expériences sur la grenouille, que cette dépression nerveuse considérable ainsi que la diminution dans la sensibilité périphérique qui accompagnent toujours l'absorption trop rapide d'orthoforme à dose toxique, sont d'origine centrale, tandis que son action locale, lente à se produire, exige un contact prolongé avec l'agent modificateur et une absorption aussi ralentie que possible.

Cet auteur a constaté, en effet, que si on supprime toute communication entre le membre où on pratique l'injection et le système nerveux central (par ligature circulaire du tronc par exemple, si l'injection est faite dans un membre postérieur), le sujet ne présente plus aucune des manifestations générales qui suivent d'habitude l'absorption de l'orthoforme.

De même, dans ce cas, ce qui n'existe pas si on ne met aucune entrave à l'absorption du médicament, la sensibilité périphérique et l'excitabilité musculaire sont notablement diminuées dans le membre injecté, tandis qu'elles restent normales du côté opposé. Mais ces modifications ne surviennent que trois ou quatre heures environ après le début de l'injection.

Ces expériences sur les effets locaux de l'orthoforme, au point de vue de la sensibilité et du mouvement, prouvent que ces effets sont peu intenses et ne peuvent pas se comparer avec ceux des agents véritablement anesthésiques. En somme, et la clinique est en cela d'accord avec l'expérimentation, l'orthoforme est un

analgésique au sens propre de ce mot et non un anesthésique.

Action sur le système sécrétoire. — Du côté du système sécrétoire, l'orthoforme produit aussi des modifications plus ou moins accusées, suivant la dose et l'intensité des effets généraux.

Ces modifications semblent liées également à des actions centrales : elles consistent en une exagération très notable des sécrétions, surtout des sécrétions salivaire et lacrymale, qui se produit souvent très rapidement, cinq ou dix minutes, en moyenne, après une injection intra-péritonéale de 50 centigrammes par kilogramme d'animal, un peu plus tard quand l'administration a eu lieu par la voie stomacale.

Outre leur abondance, la salive et les larmes présentent une coloration jaune. A quoi est-elle due ? Il est difficile de le préciser ; probablement à une certaine quantité d'orthoforme maintenu en dissolution dans ces liquides ; cependant il est impossible d'y retrouver la réaction caractéristique du perchlorure de fer.

Chez les animaux auxquels on administre une solution d'orthoforme par injections hypodermique, intra-veineuse ou intrapéritonéale, on ne retrouve pas la réaction caractéristique dans les liquides gastriques ou intestinaux, ce qui éloigne l'hypothèse d'une élimination par la voie digestive ; il est donc probable, de l'avis de nos maîtres, que les vomissements observés dans ces circonstances doivent être attribués à une action sur les centres nauséeux. En effet, ces efforts

apparaissent encore chez des animaux ayant subi la section des pneumogastriques.

Toutefois, dans le cas d'administration directe par la voie œsophagienne chez le chien, ces vomissements sont parfois si prompts à se produire avec des doses peu élevées, qu'on doit évidemment les rapporter à une action réflexe, résultant du contact de l'orthoforme avec la muqueuse gastrique.

Modifications de la température. — Les modifications qui surviennent dans la température centrale, peu marquées avec l'orthoforme, le sont davantage avec le chlorhydrate d'orthoforme, lequel donne chez le lapin, par injection péritonéale, des effets hypothermizants très accusés.

C'est ainsi que chez un lapin de 2490 grammes, qui reçut dans le péritoine 1 gr. 50 de chlorhydrate d'orthoforme, et chez un second de 1870 grammes, qui en reçut de même 80 centigrammes, on obtint les modifications thermométriques suivantes :

	1 ^{er} Lapin	2 ^e Lapin
Au moment de l'injection.	39°7	39°8
Après 30 minutes	36°1	37°3
Après 4 heures	35°6	36°8
Après 5 —	36°1	36°3
Après 6 —	36°3	35°6
Après 7 —	36°7	34°
Après 9 —	Retour à la normale.	24°. Mort peu après.

Actions sur les systèmes respiratoires et circulatoires. — Les perturbations produites par l'ortho-

forme, dans le fonctionnement des appareils circulatoires et respiratoires, sont surtout marquées lorsque le médicament a été administré par la voie intrapéritonéale. Le lecteur pourra s'en faire une idée assez exacte en parcourant les deux expériences suivantes :

EXPÉRIENCE

Chien de deux ans, très vigoureux, pesant 26 kilogrammes. Après avoir inscrit le tracé normal de la pression carotidienne

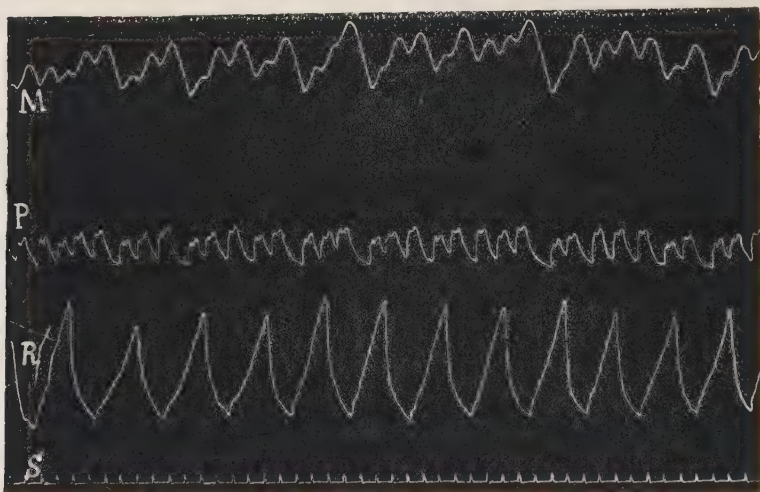


FIG. 1. — Tracé normal pris sur un chien avant l'administration du médicament. M, Pression carotidienne ; P, Pours ; R, Respiration ; S, demi-secondes, zéro pour la pression. (Réduction 1/3.)

du pouls et de la respiration (fig. 1), on lui fait dans la cavité péritonéale une injection de 8 grammes d'orthoforme, en solution aqueuse à 44 degrés.

Les troubles se succèdent dans l'ordre suivant :

Une minute après l'injection, la courbe de pression commence

à baisser et on note une accélération du cœur. Cris et violente agitation de l'animal.

Au bout de trois minutes la pression tombe de 162 millimètres à 148; les pulsations artérielles, très faibles, s'élèvent à 258 au lieu de 84 par minute.

La respiration s'accélère également.

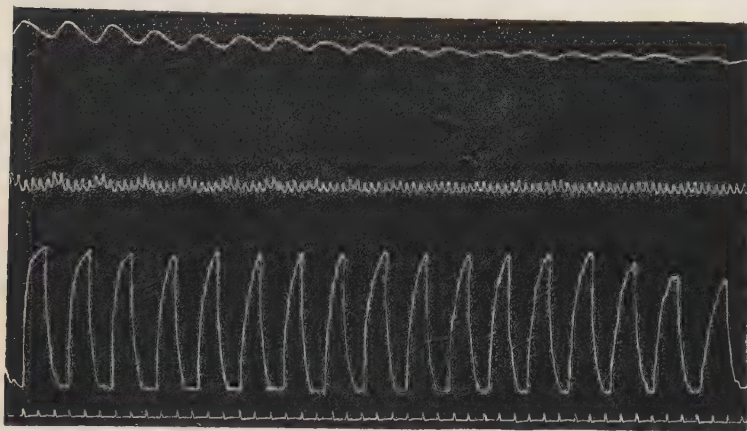


FIG. 2. — Trois minutes après une injection intrapéritonéale de 8 grammes d'orthoforme en solution chaude. (Réduction 1/3.)

Après quatre minutes, l'animal se calme; la pression, très basse, n'a plus ses oscillations régulières normales.

A ce moment apparaissent des tremblements généraux entrecoupés de spasmes tétaniformes extensifs, avec arrêt de la respiration durant de quinze à vingt secondes.

Cinq minutes après l'injection, le chien est complètement déprimé; il ne se défend plus; sa sensibilité est complètement émoussée. De brusques mouvements cloniques impriment au tracé respiratoire très irrégulier, de fréquentes ascensions.

Pendant les phases où le rythme respiratoire est régulier, la pression se relève un peu, subissant de grandes oscillations; mais le pouls est toujours très faible et très accéléré; 252 pulsations avec 128 millimètres de tension artérielle.

Enfin, au bout de six minutes, la respiration, de plus en plus rare, devient très superficielle et s'arrête définitivement.

Le tracé pneumographique n'indique plus que quelques accidents brusques correspondant à des secousses cloniques très faibles.

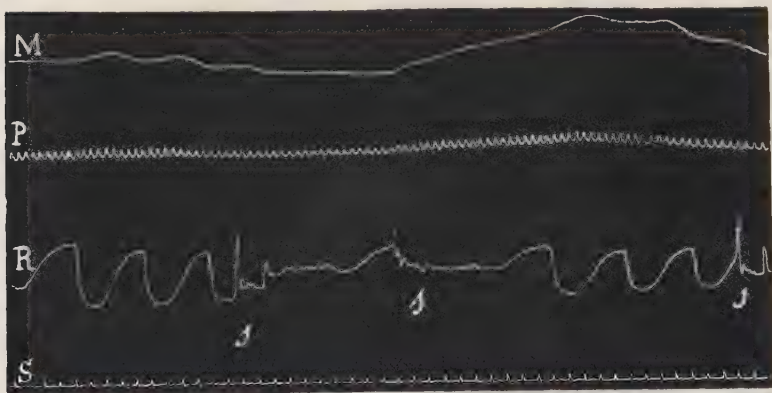


FIG. 3. — Cinq minutes après l'injection péritonéale d'orthoforme. M, P, R, S comme fig. 1. — s, s, s secousses convulsives indiquées par le pneumographe. (Réduction 1/3.)

Puis la plume manométrique descend rapidement pour atteindre un niveau voisin de zéro.

Les pulsations artérielles s'affaiblissent de plus en plus, et le cœur s'arrête trois minutes après la respiration.

Pendant la chute ultime de la pression, on comptait encore 222 pulsations.

Le chien de cette expérience a donc été tué par 307 milligrammes d'orthoforme.

EXPÉRIENCE

Chien de chasse 12 kilogrammes.

On inscrit comme précédemment la pression carotidienne, le pouls et la respiration.

Le tracé normal (fig. 4) avant toute médication, donne :

Pression artérielle 147 millimètres.
Pouls 84 pulsations par minute.
Respiration 12 — — —

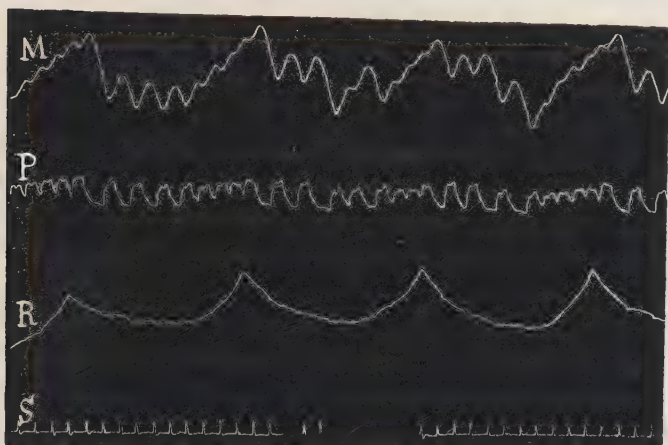


FIG. 4. — Tracé normal, avant l'injection d'orthoforme. M, P, R, S comme fig. 1. (Réduction 1/3.)

On injecte, dans le péritoine, 3 grammes d'orthoforme en solution aqueuse à 43 degrés. Une minute cinq secondes après, le pouls est déjà accéléré et plus faible, la pression est plus basse, ses grandes oscillations sont plus limitées. On note :

Pression artérielle 126 millimètres.
Pouls 156
Respiration 12

Ces premières observations sont faciles à faire, car l'animal est très calme et on n'est pas gêné par des accidents respiratoires. Mais, subitement, le chien se met à crier et à se défendre violemment, ce qui détermine un relèvement de la courbe manométrique et un renforcement de l'énergie des pulsations, qui d'ailleurs sont moins accélérées, sans doute par suite d'une excitation momentanée des centres modérateurs.

Cet orage est, comme toujours, le prélude d'une phase de

dépression générale, qui lui succède quatre minutes environ après l'injection.

L'animal est alors parfaitement immobile, sans défense et presque insensible. On laisse l'imprégnation se continuer et dix minutes après, on enregistre :

Pression artérielle	127 millimètres.
Pouls	indéchiffrable.
Respiration	30.

Au bout de dix-sept minutes, le chien est toujours sous l'influence déprimante de l'orthoforme; l'analgésie et l'anesthésie périphériques sont assez prononcées et permettent de se livrer à des manœuvres généralement douloureuses, sans provoquer la moindre plainte.

Les pulsations artérielles sont un peu plus énergiques, et la pression, quoique basse, a repris ses oscillations régulières. La respiration est notablement ralentie.

On enregistre :

Pression artérielle	144 millimètres.
Pouls	150 pulsations.
Respiration	10



FIG. 5. — Tracé pris 20 minutes après une injection péritonéale de 3 grammes d'orthoforme. — Comparer avec le tracé normal de la fig. 4. (Réduction 1/3.)

Chez ce chien, qui n'a rien présenté de plus intéressant et s'est, du reste, rétabli progressivement et complètement, nous

avons observé, comme plus haut, l'hypersécrétion salivaire et lacrymale, avec coloration jaune de la salive et des larmes; de plus, le sang qui suintait par la plaie faite au cou avait changé d'aspect et pris une teinte brune assez prononcée.

Quelle peut donc être la cause de cette accélération du cœur qui accompagne toujours les troubles orthoformiques? Il semble résulter des expériences de M. Guinard, relatives à l'action des médicaments sur les vagues, que l'orthoforme détermine une atténuation notable de la sensibilité de ces nerfs modérateurs du système cardiaque.

En effet, leur excitation par un courant électrique, avant l'apparition des effets de l'orthoforme, arrête le cœur, tandis que ce même courant ne produit plus aucun effet modérateur lorsque le médicament arrive en pleine période d'action.

Toutefois cette excitation électrique des vagues retentit de nouveau sur le cœur et l'arrête pendant la phase ultime des troubles orthoformiques.

« Il nous paraît donc évident, conclut M. Guinard, que l'orthoforme ne produit pas la paralysie des terminaisons modératrices du vague; peut-être atténue-t-il leur sensibilité, mais il est probable que l'accélération cardiaque qu'il détermine est plutôt sous la dépendance d'influences dominantes sur le système des accélérateurs, d'autant plus efficaces que le système modérateur est moins actif. »

Action sur le sang. — Enfin, en injections intra-veineuses ou intra-péritonéales, l'orthoforme détermine une altération du sang, caractérisée par une

coloration brune plus ou moins accusée. Ce sang tache le linge en brun marron, rappelant la couleur du chocolat.

Au spectroscope, on ne trouve aucune bande d'absorption anormale.

Cependant, si dans un sérum artificiel orthoformé, on ajoute quelques gouttes de sang, la coloration brune apparaît rapidement et l'examen spectroscopique de la dilution ne donne plus les bandes d'absorption normales de l'hémoglobine.

Avec le chlorhydrate d'orthoforme, on obtient des altérations analogues, mais beaucoup plus marquées.

En faisant agir ce chlorhydrate d'orthoforme sur du sang de grenouille dilué dans un sérum artificiel et en examinant le mélange au microscope, on observe de profondes altérations des globules : ils sont déformés, perdent leur contour et, après avoir été réduits à leur noyau, finissent par disparaître.

Mais nous croyons, avec nos maîtres, que ces modifications sont dues en grande partie à l'acidité du chlorhydrate, car l'orthoforme basique ne les détermine qu'à fortes doses et après un contact prolongé.

Ces altérations du sang jouent probablement un grand rôle dans les effets hypothermisants du chlorhydrate d'orthoforme.

En effet, chez les lapins dont nous avons vu baisser si notablement la température après injection de ce dernier produit, le sang présentait la coloration brune que nous venons de signaler.

V. L'orthoforme chez les animaux acérébrés.

Après avoir vu les accidents que produit l'orthoforme chez les animaux normaux, il était curieux de rechercher si, lorsque ces animaux sont privés de cerveau, c'est-à-dire, en quelque sorte de la clef de voûte soutenant l'édifice de toutes les fonctions vitales, les effets du médicament se font toujours sentir.

Les quelques expériences qui suivent montreront que l'ablation de cet organe, cependant si important, n'amène que peu de changements dans la succession des accidents orthoformiques. Cependant, la phase d'agitation du début fait défaut, et l'action dépressive domine la scène.

1^o Expérience sur le pigeon acérébré.— Suivant les procédés classiques, nous avons pratiqué l'ablation totale du cerveau sur deux pigeons ; puis nous les laissons reposer pendant une demi-journée environ.

Le résultat a été aussi bon que possible ; nos deux animaux avaient l'aspect typique bien connu des pigeons acérébrés.

A chacun d'eux, nous avons alors injecté, dans le péritoine, 10 centimètres cubes de notre solution d'orthoforme, à 0,50 pour 100.

Deux minutes et demie à trois minutes après, nos deux sujets ont présenté les premiers symptômes déjà décrits et observés chez les pigeons normaux. Cependant, ils n'ont pas eu au début la courte phase d'agitation et de titubation que montraient ces derniers. Chez

eux, l'action dépressive a été presque immédiate et soudaine : les animaux debout sur leurs pattes, se sont affaissés et ont perdu toute résistance.

Les réflexes sont conservés avec leurs caractères normaux ; cependant, quand on déplace l'un ou l'autre de ces pigeons, il se défend très mollement et tombe. Tout s'est ensuite passé très simplement, et peu à peu, lorsque les effets immédiats du médicament se sont dissipés, les pigeons ont repris l'attitude et l'aspect extérieur de l'animal dépourvu de cerveau.

2° Expériences sur la grenouille acérébrée.— Nous avons enlevé le cerveau à deux grenouilles, et l'opération a parfaitement réussi ; les animaux ont l'aspect classique.

Simultanément, avec deux grenouilles témoins, chacune des grenouilles acérébrées reçoit dans la cavité péritonéale 1 centimètre cube de la solution d'orthoforme à 1/2 pour 100.

Moins de cinq minutes après, une des grenouilles sans cerveau présente les phénomènes de dépression nerveuse habituels, et bientôt perd toute sensibilité et tout mouvement. Elle meurt quinze minutes environ après l'injection. La deuxième a présenté le début des accidents dans le même délai ; elle ouvre largement la bouche et présente quelques petits mouvements sur place. Quand on la renverse sur le dos, elle se remet difficilement sur ses pattes, et quand on l'excite, en piquant une patte, par exemple, le réflexe se localise assez bien et n'a pas de tendance à se généraliser.

Pour obtenir ce résultat, il faut une excitation forte.

Peu à peu, les effets dépressifs se sont accusés, comme chez la précédente, mais avec plus de lenteur, et une heure quinze minutes environ après l'injection, l'animal est mort.

Les deux grenouilles témoins ont montré à peu près aussi vite que les autres les principales manifestations nerveuses que nous avons décrites : dépression, affaiblissement, diminution de la sensibilité, etc.

Une d'entre elles cependant, a présenté un symptôme particulier déjà décrit : par moments elle ouvrait largement la bouche et faisait de violents efforts qui projetaient la partie antérieure de l'œsophage au dehors ; elle se grattait aussi le bout du nez avec les pattes de devant, comme le chat qui fait sa toilette.

Ce double phénomène pourrait peut-être être rattaché à l'irritation par le médicament des centres nauséux de l'animal et des centres sensitifs de la cinquième paire (trijumeau).

Après avoir été très déprimées et presque dans un état de mort apparente, ces deux grenouilles se sont rétablies peu à peu et se sont complètement tirées d'affaire.

Nous avons répété cette expérience deux fois encore avec les mêmes résultats.

CHAPITRE III

L'ORTHOFORME EN CLINIQUE

I. Indications générales.

Ce qui différencie nettement l'orthoforme de la cocaïne, c'est cette condition essentielle et *sine qua non*, que ce corps, pour produire son action analgésique locale, doit arriver *en contact immédiat avec les extrémités nerveuses*.

L'orthoforme, en effet, semble agir uniquement sur le protoplasma du tube nerveux lorsqu'il est en contact avec lui ; pour cela, il faut que ce protoplasma soit mis à nu et, de plus, que l'orthoforme soit maintenu en dissolution, soit dans un véhicule artificiel (eau, alcool, etc.), soit dans la sérosité qui s'écoule de la plaie.

Il faut, par conséquent, que la couche épithéliale soit altérée ou présente une solution de continuité, si petite soit-elle. Sur la peau et les muqueuses saines, l'orthoforme n'a absolument aucun effet.

De ces conditions d'action de l'orthoforme découle naturellement ce fait, que son indication essentielle est l'existence d'une plaie ou d'une excoriation *douloureuse*, traumatique, opératoire ou pathologique.

Dans ce cas, il produit une suppression absolue de la douleur, qui s'étend assez loin en profondeur, et dont la durée est beaucoup plus longue que l'anesthésie cocaïnique.

Enfin il ne faut pas oublier que l'orthoforme *n'est pas antiseptique*, comme l'ont montré Lichtwitz et Sabrazès, par des expériences résumées dans le travail inaugural de M. Ducray ; par conséquent, dans tous les cas où on aura affaire à une plaie infectée, il sera prudent de ne pas l'employer seul, et d'associer un antiseptique à la poudre ou pommade orthoformée dont on a l'intention de se servir.

II. Emplois cliniques divers.

M. le D^r Ducray, dans la deuxième partie de la thèse inaugurale qu'il soutint à la Faculté de médecine de Lyon, le 20 décembre 1898, s'est particulièrement occupé des services que l'orthoforme est susceptible de rendre au laryngologiste, faisant précéder cette étude clinique d'un aperçu général de quelques autres applications de l'orthoforme.

« L'orthoforme, dit-il, n'a pas tardé à être utilisé dans toutes les plaies douloureuses, blessures diverses, plaies opératoires ou accidentelles, brûlures au deuxième ou troisième¹ degré, etc... ; dans certaines affections de la peau : prurigo, herpès zoster ; dans les ulcérations de toute nature et, en particulier, ulcères variqueux, ulcères cancéreux et autres. » Dans tous ces

¹ Il est inutile dans les brûlures du premier degré, l'épiderme n'étant pas détruit.

cas, on emploie soit la poudre d'orthoforme pure, dont on renouvelle l'application toutes les vingt-quatre heures, ou plus souvent, suivant les cas, cette même poudre associée à parties égales avec un antiseptique quelconque : iodoforme, diiodoforme, acide borique ¹. Il est préférable, dans certain cas, d'employer l'orthoforme sous forme de pommade. La formule conseillée par les Allemands est la suivante :

Orthoforme	10 grammes.
Vaseline	100 —

« S'il s'agit d'une plaie exposée au frottement, plaie des fesses dans le décubitus prolongé, ulcération des pieds chez les marcheurs, il vaut mieux remplacer la vaseline par le suif ou la lanoline. »

Dans un cas personnel, à la suite d'une ulcération du talon, provoqué par le port de chaussures neuves, nous avons obtenu un résultat excellent et rapide, tant au point de vue de la douleur qu'à celui de la cicatrisation, en nous servant d'un pansement à l'alcool orthoformé, d'après la formule de M. le D^r Guinard.

Nous allons maintenant passer rapidement en revue, les principales affections dans lesquelles l'orthoforme est un adjuvant véritablement utile et précieux.

a) Affections de la bouche. — Odontologie. — Hildebrandt préconise beaucoup l'orthoforme pour calmer très rapidement et pendant assez longtemps

¹ Ou mieux : acide salicylique.

(douze à vingt-quatre heures), les douleurs violentes dues à l'inflammation de la pulpe d'une dent cariée.

M. Ducray s'exprime à ce sujet en ces termes :

« En odontologie, on peut l'utiliser après l'avulsion des dents. On introduit dans l'alvéole un peu d'orthoforme en poudre ou en pommade, qu'on recouvre, pour le maintenir en contact avec la surface douloureuse, d'un petit tampon d'ouate. On peut aussi le combiner à l'acide arsénieux à haute dose, pour produire sans douleur la dévitalisation de la pulpe. »

Nous avons obtenu un excellent résultat chez un soldat en introduisant dans la cavité de la dent malade une boulette d'ouate imbibée d'eau phéniquée, puis roulée dans l'orthoforme.

Stomatites. — Amygdalites et angines avec ulcérations. — Le professeur Göppert, à la clinique pédiatrique de la Faculté de médecine de Breslau, a essayé les propriétés analgésiques de l'orthoforme chez des enfants atteints d'inflammation de la muqueuse buccale.

Les résultats ont été excellents :

Sur cinq cas de stomatite aphteuse, dans lesquelles la douleur était tellement forte qu'elle empêchait les malades de s'alimenter, l'insufflation d'une fine couche d'orthoforme sur les parties ulcérées donnait une anesthésie suffisante pour permettre la mastication des aliments solides.

Cet auteur recommande de ne pas mettre d'orthoforme sur le voile du palais, en raison de la saveur désagréable du médicament. Ce dernier possède, en effet, une *saveur amère* assez prononcée, mais qui ne persiste pas longtemps.

L'observation suivante est d'ailleurs en faveur de ces assertions. Dans ce cas l'orthoforme provoquait une anesthésie de longue durée : vingt-quatre à trente-six heures.

Malheureusement, il n'en est pas toujours ainsi, et, comme le dit fort justement M. Ducray, la bouche est un milieu qui ne favorise guère l'action de l'orthoforme. Celui-ci « balayé sans cesse par la salive et entraîné par les mouvements de déglutition », reste difficilement à l'endroit où il doit agir, et on est obligé généralement, si l'on veut obtenir un effet durable, de renouveler assez fréquemment les insufflations ; aussi doit-on en insuffler une quantité aussi légère que possible, si l'on ne veut pas s'exposer à voir survenir des accidents d'intoxication.

OBSERVATION

Ulcération d'origine dentaire. Douleur calmée par des insufflations d'orthoforme en poudre.

Julie C..., âgée de dix-neuf ans, entrée, le 28 juin 1899, dans le service de M. le professeur Bondet, salle Bénédicte Teissier, lit n° 16.

La malade, qui jouit d'une excellente santé habituelle, se plaint d'une vive douleur à la face interne de la joue droite occasionnée, pense-t-elle, par une dent cariée, qui jusqu'alors l'avait fort peu gênée.

A l'examen de la bouche, on constate, au niveau de l'avant-dernière molaire droite fortement gâtée, une ulcération assez profonde, sanieuse et déchiquetée.

Les bords en sont tuméfiés ; cette tuméfaction s'étend en avant et en arrière de l'ulcération au sillon gengivo-labial dans une étendue de 2 à 3 centimètres.

L'état général est resté bon, l'appétit est également conservé; la déglutition est pénible.

On commence par faire prendre à la malade des gargarismes émollients et antiseptiques; puis, au bout de quelques jours, la douleur persistant, on lui fait une première insufflation d'orthoforme, le 2 juillet, au matin.

Le résultat fut très bon, et au bout de cinq à six minutes, la malade n'accusait plus la moindre douleur.

Cette anesthésie dura toute la journée et toute la nuit. Le lendemain, nouvelle application suivie d'anesthésie aussi complète et aussi durable.

On continue alors à lui faire une insufflation par jour de poudre d'orthoforme.

La malade sort guérie, le 21 juillet.

Chez une autre femme atteinte de stomatite mercurielle très intense, avec gencives sanieuses, dents déchaussées et douleur très vive rendant la mastication impossible, M. le professeur Bondet obtint la sédation des douleurs et la guérison en quatre ou cinq jours, grâce à des badigeonnages avec la poudre d'orthoforme.

M. Ducray cite également l'observation d'une femme affectée d'une ulcération tuberculeuse de l'amygdale droite et du pilier postérieur du voile du palais, avec dysphagie intense et rebelle calmée par les insufflations d'orthoforme. Chez cette malade, l'anesthésie ne persistait que pendant quelques heures¹.

A l'hospice de l'Antiquaille, dans le service de M. le Dr Garel, on se sert de comprimés d'orthoforme analogues à ceux de chlorate de potasse.

Ces comprimés, dont la saveur est à peu près nulle,

¹ Ducray, th. de Lyon. Obs. II.

fondent lentement dans la bouche, et, dans les cas d'angine avec ulcérations douloureuses, entretiennent une anesthésie bienfaisante.

b) Rhinologie. — L'orthoforme peut encore rendre de réels services dans certaines affections douloureuses des fosses nasales, avec ulcération de la muqueuse.

M. Ducray a publié une observation de Lichtwitz où, dans un cas de rhinite vaso-motrice (hydrorrhée nasale, fièvre des foin), l'écoulement ainsi que l'éternuement et le larmolement réflexes, causés par l'hyperesthésie de la muqueuse, ont été guéris par une seule insufflation d'orthoforme.

Cette observation est suivie d'une autre, où des insufflations d'orthoforme ont presque immédiatement calmé la douleur vive succédant à la galvano-caustie chez un malade atteint de coryza hypertrophique⁴.

c) Oculistique. — Dans cette branche de la chirurgie spéciale, la cocaïne présente de nombreux inconvénients. Tout d'abord, elle est toxique à des doses relativement très faibles ; de plus, elle se décompose et perd son action sous l'influence de la chaleur, à partir de 80 degrés ; ses solutions ne sont donc pas stérilisables et c'est là un point qu'il est impossible de négliger en thérapeutique oculaire.

⁴ Ducray, th. de Lyon. Obs. III et IV.

Enfin, en instillations dans l'œil, la cocaïne provoque, du moins au début, un peu de brûlure, et entraîne, pour peu que l'application en soit prolongée, le dessèchement et l'éraillure de la cornée. Enfin, son action analgésiante est nulle ou très discutable sur l'œil ou une muqueuse enflammée.

Toutes ces considérations ont naturellement conduit à lui chercher des succédanés.

M. Boisseau (de Bordeaux) a institué à la clinique du Dr Fromaget et dans le service du professeur Badal, des expériences sur le chien, en vue d'étudier l'action de l'orthoforme sur la sensibilité du globe oculaire. Il conclut ainsi :

« L'orthoforme est d'une innocuité absolue sur l'état général, même après son emploi prolongé¹. Comme topique local, il jouit des propriétés analgésiques les plus évidentes. L'analgésie persiste longtemps après son application, au moins douze heures. Cette persistance dans l'analgésie est due au peu de solubilité du médicament. Il agit non seulement comme analgésique, mais encore comme topique. Il n'est pas irritant comme l'iodoforme et l'oxyde jaune de mercure, nous ajouterons comme la cocaïne. L'emploi de l'orthoforme pur est douloureux, en pommade beaucoup moins. Allié à la vaseline, il semble moins actif qu'avec la lanoline. La pommade à la lanoline favorise l'absorption de l'orthoforme, mais son

¹ Cette innocuité est en effet à peu près complète en oculistique, l'œil étant pour l'orthoforme, un très mauvais terrain d'absorption.

point de fusion est trop élevé, la pommade trop homogène n'a pas le temps de fondre et de s'épandre dans les culs-de-sac ; elle est entraînée mécaniquement hors de l'œil par le clignement et le larmolement. L'adjonction d'axonge à la lanoline rend la pommade moins liée.»

En un mot, l'orthoforme, s'il présente sur la cocaïne de réels avantages, n'est pas encore pour l'œil, ce milieu si délicat, l'analgésique rêvé.

D'après M. Ducray, Poisseau en aurait obtenu de très beaux résultats.

M. le professeur Gayet l'a employé quelquefois pour anesthésier les culs-de-sac conjonctivaux, dans les cautérisations au sulfate de cuivre et dans quelques cas de kératites ulcéreuses douloureuses.

Les résultats qu'il a obtenus, sans être mauvais, ne sont pas assez concluants pour être cités.

d) **Affections douloureuses du larynx (Cancer et Tuberculose).** — La laryngologie est, elle aussi, redevable à l'orthoforme d'un certain nombre de succès. Le travail inaugural de M. Ducray contient une étude détaillée de cet emploi particulier de l'orthoforme, suivie de plusieurs observations recueillies dans le service de M. le Dr Garel à l'hôpital Saint-Pothin.

Nous n'y insisterons donc pas.

Toutefois, depuis la publication de ce travail, le Dr Frendenthal de New-York, a préconisé, dans l'emploi des dysphagies tuberculeuses, l'association du menthol à l'orthoforme. Il se sert d'une émulsion ainsi composée :

Menthol	10 grammes.
Huiles d'amandes douces. . . .	30 —
Jaunes d'œuf	N ^o 2.
Orthoforme	12 gr. 50.
Eau distillée	q. s. pour obtenir une émulsion de 100 grammes.

On introduit ce liquide dans le larynx avec une seringue à injections intralaryngiennes ; parfois, il survient au moment de l'injection une cuisson plus ou moins vive, faisant vite place à une sensation de bien-être.

M. le professeur Renaut l'a employé plusieurs fois dans son service, en particulier chez des tuberculeux, dans des cas de dysphagies et d'ulcérations laryngées. Il se servait simplement d'insufflations de poudre d'orthoforme.

Jamais on n'a observé d'accidents, et son emploi semble avoir donné de bons résultats.

e). Affections de l'estomac. — Dans le traitement des affections de l'estomac et en particulier dans l'ulcère rond, contrairement à l'opinion de M. Ducray, nous croyons que l'emploi de l'orthoforme doit être abandonné.

M. le Dr Mosse a exposé, à la Société de médecine interne de Berlin, les résultats d'observations faites par lui à la clinique du professeur Leyden.

« L'orthoforme a, dit-il, une action antiputride, démontrée par des expériences *in vitro*. »

Ceci est incontestable, et les expériences de Licht-

witz et Sabrazès, auxquelles nous avons déjà fait allusion, démontrent, en effet, que l'orthoforme retarde les fermentations. sans toutefois les arrêter.

Quant « aux très bons effets qu'il aurait sur les ulcérations stomacales », ils sont fort douteux, comme le prouvent plusieurs essais négatifs de M. le Dr Bouveret.

D'ailleurs ici, la théorie s'allie à la pratique pour combattre son usage en thérapeutique gastrique. Comme nous l'avons déjà vu plus haut, l'orthoforme, en arrivant dans l'estomac, surtout dans les cas d'ulcère où l'acidité du suc gastrique est augmentée, se combine avec l'acide chlorhydrique pour former du chlorhydrate d'orthoforme, très acide¹, caustique et mal toléré par l'estomac.

f) Crevasses et cancer ulcéré du sein. — M. le Dr Teisseyre, dans son travail inaugural, soutenu à Paris en 1898, vante beaucoup les résultats fournis par l'orthoforme dans le traitement des gerçures et crevasses du sein.

Il conseille d'employer le procédé de pansement suivant : on fait une insufflation légère de poudre d'orthoforme au milieu d'une compresse humide stérilisée ou de gaze salolée, et on applique cette compresse sur le sein par sa partie orthoformée ; puis on fait un pansement ouaté ou gommé, suivant que la compresse est sèche ou humide.

Toutes les deux heures, au moment de la tétée, on enlève le pansement, on lave soigneusement le mame-

¹ Cette acidité est presque impossible à neutraliser.

lon à l'eau boriquée tiède, pour refaire le tout quand l'enfant a terminé son petit repas.

On obtient ainsi une anesthésie de douze à vingt-quatre heures, apparaissant d'une à quinze minutes après l'application.

En outre l'orthoforme agit comme bon cicatrisant et donne la guérison des ulcérations en quatre ou cinq jours, au lieu de dix à douze que nécessitent les autres traitements.

Nous croyons, avec les professeurs Budin et Maygrier, que le pansement à l'alcool orthoformé est préférable, l'alcool ajoutant ses propriétés cicatrisantes à celles que possède déjà l'orthoforme¹.

Les douleurs vives causées par le cancer ulcéré du sein, sont également susceptibles d'être calmées par les applications d'orthoformé. M. Tarnier, interne des hôpitaux de Lyon, a bien voulu nous communiquer à ce sujet l'observation suivante :

OBSERVATION

Cancer atrophique du sein, ulcéré depuis quatre mois. Douleurs vives calmées par des applications de pommade orthoformée.

Femme de soixante-dix ans. Cette malade est affectée d'un cancer du sein, à forme atrophique, ulcéré depuis quatre mois. Elle souffre considérablement. On essaye d'abord les badiageonnages à la cocaïne, mais la malade s'y habitue rapidement et demande qu'on change de médication. On a alors recours à l'orthoforme.

¹ Voir page 20 : solutions alcooliques d'orthoforme.

Pendant trois mois, on a employé ce médicament sous forme de pommade à la dose de 4 à 6 d'orthoforme pour 30. Puis on l'a mélangé à l'aristol dans la proportion de 5 d'aristol pour 15 d'orthoforme.

On fait à la malade quatre à cinq pansements par jour, avec chaque fois, gros comme une noisette, de pommade.

Les résultats ont été très bons au point de vue de la douleur; celle-ci était calmée pendant une durée de trois ou quatre heures.

Jamais on n'a observé chez cette malade, très affaiblie, la moindre trace d'intoxication orthoformée, grâce à cet emploi par petites doses.

g) Brûlures (au 2^e ou au 3^e degré). — Dans les brûlures étendues, au 2^e ou au 3^e degré (car il faut que l'épiderme soit détruit), l'orthoforme est précieux pour calmer les douleurs insupportables éprouvées par les malades, et qui, par leur constance, ne leur permettent pas un instant de repos. Mais dans ces cas, la surface d'absorption offerte au médicament étant considérable, et, de plus, comme nous l'expliquerons plus loin, le milieu se prêtant merveilleusement à la dissolution rapide du médicament, les applications doivent être mesurées avec soin, si l'on ne veut pas s'exposer à voir survenir chez les sujets des accidents, parfois assez sérieux.

OBSERVATION

*Brûlures très étendues. Douleurs calmées par
de légères applications de poudre d'orthoforme.*

Louis P..., âgé de quinze ans, entré le 1^{er} juin 1899 dans le service de M. le Dr Vallas, salle St-Louis, lit 58 (Hôtel-Dieu).

Cet enfant, employé d'épicerie, était occupé à déboucher un

vase plein d'essence, lorsque celle-ci prit feu au contact d'une lampe placée à proximité. Le pauvre petit fut atteint au bras, à la poitrine et au visage. Ses brûlures sont très étendues, mais peu profondes. On le traita d'abord à la vaseline; puis, comme il se plaignait toujours beaucoup, on chercha à calmer ses douleurs en poudrant légèrement ses plaies avec de l'orthoforme. Il fut notablement soulagé. On lui faisait une application par jour.

Pas d'accidents.

h) Escarres du décubitus. — Plusieurs chirurgiens n'ont eu qu'à se louer des effets analgésiques de l'orthoforme dans le traitement de cette petite affection. Nous nous contenterons de présenter, à l'appui de ces assertions, l'observation suivante, sans autre commentaire.

OBSERVATION

(Due à l'obligeance de M. Carle, interne des hôpitaux de Lyon.)

*Escarres très douloureuses dues au décubitus prolongé.
Douleur calmée par des applications de poudre d'orthoforme.*

Femme renversée par un tramway; écrasement de la cuisse nécessitant l'amputation de cette dernière.

A la suite de cette opération, la malade ayant dû garder le lit pendant longtemps, présenta, au bout de quelque temps, des escarres très douloureuses sous les deux ischions.

Après avoir essayé plusieurs calmants, entre autres la cocaïne, on n'obtint que des résultats très passagers et inconstants.

On pensa alors à l'orthoforme, et on fit à la blessée des applications de poudre d'orthoforme à doses très faibles.

On saupoudrait les escarres d'une couche très mince, et on recouvrait le tout d'une compresse de gaze. Les résultats furent excellents.

On obtenait, de cette manière, une anesthésie d'environ trois à quatre heures. La malade réclamait elle-même ces applications qui, disait-elle, étaient les seules qui la soulageaient.

Pas d'accidents.

i) Cancer du rectum. Cancer de la langue. —

Le cancer, cette affection terrible, contre laquelle la science n'a pas encore découvert de traitement véritablement efficace, si ce n'est l'ablation quand il en est temps encore, s'ulcère facilement, surtout lorsqu'il siège sur la paroi de conduits naturels, où il est constamment irrité par le passage des aliments et des fèces. Dans ce cas, on a pensé que l'orthoforme pouvait peut-être procurer aux malades une sédation de leurs douleurs.

M. le Dr Delore, chez une femme atteinte d'un cancer ulcéré de la langue, s'est servi de la solution alcoolique orthoformée de Guinard. Il faisait un ou deux badigeonnages par jour avec cette solution.

La malade éprouva un réel soulagement ; mais l'application ne fut pas continuée longtemps, car on dut recourir à l'ablation de la langue.

Contre le cancer du rectum, M. Delore a également eu recours à la solution de Guinard en badigeonnages intra-rectaux, et a obtenu ainsi une sédation des douleurs.

M. le Dr Tixier a eu de bons résultats dans un cas d'ablation du rectum, grâce à des suppositoires à l'orthoforme.

M. le Dr Gangolphe l'a également utilisé quelquefois. Toujours les malades ont accusé un notable soulagement. L'analgésie durait plus ou moins long-

temps, suivant les cas, mais n'a jamais dépassé trois heures au maximum.

OBSERVATION

Cancer du rectum.

Douleurs calmées par les suppositoires à l'orthoforme.

M..., entré, en janvier 1899, dans le service de M. le Dr Gangolphe, salle Sainte-Marthe, lit 29 (Hôtel-Dieu).

Ce malade est atteint d'un cancer du rectum inopérable ; M. Gangolphe lui a fait un anus contre nature ; mais le malheureux souffre toujours beaucoup ; il ne peut dormir et s'affaiblit considérablement.

On a tout d'abord essayé les badigeonnages à la cocaïne ; le malade s'y est vite habitué.

On a alors eu recours à l'orthoforme en suppositoires.

Ce nouveau traitement est le seul, dit-il, qui, sans faire cesser complètement ses douleurs, lui ait procuré quelque soulagement. Jamais on n'a observé chez lui le moindre indice d'intoxication orthoformée.

j) Gynécologie. — Le professeur Pozzi, au nom de M. le Dr Blondel, a appelé l'attention, dans une séance de l'Académie de médecine de Paris, sur les services que pourrait rendre l'orthoforme en gynécologie, en particulier sur son application à l'anesthésie locale de l'utérus dans le traitement de l'endométrite et même pour la pratique du curetage.

Il a, dit-il, le même pouvoir analgésique que la cocaïne, mais la durée en est plus longue.

Le Dr Blondel a employé, pour la dilatation utérine,

des laminoirs ayant séjourné huit jours dans l'éther saturé d'orthoforme et qui, dans presque tous les cas, n'ont provoqué qu'une douleur insignifiante.

Cinquante malades ont été guéris de leur endométrite, dans une moyenne de trois semaines, par l'emploi du drainage intra-utérin avec de la gaze antiseptique imbibée de glycérine. Ce pansement, assez douloureux ordinairement, ne l'était plus, grâce à l'adjonction d'orthoforme en suspension dans de la glycérine; les malades pouvaient vaquer à leurs occupations.

Il va même plus loin, et rapporte que le curetage a pu être pratiqué d'une façon presque complètement indolore, après tamponnement préalable de l'utérus avec de la gaze orthoformée, une heure avant l'opération.

k) **Injectons hypodermiques.** — Enfin, Daulos préconise d'associer l'orthoforme au calomel dans les injections hypodermiques de ce sel, pour éviter les douleurs qui suivent toujours cette petite opération et qui rendent parfois si pénible ce mode de traitement de la syphilis.

Il emploie la formule suivante :

Huile de vaseline	1 centimètre cube.
Calomel	5 centigrammes.
Orthoforme	8 —

L'orthoforme, ajoute-t-il, peut être employé à doses différentes, car il n'est pas toxique.

Il est préférable à la cocaïne et, de plus, présente l'avantage de rendre constante la composition du médi-

cament en l'empêchant d'adhérer aux parois de la bouteille (?).

Sans vouloir critiquer cette manière d'agir, nous verrons que d'autres cliniciens n'en ont pas obtenu l'effet qu'ils en attendaient.

1) **Eczéma.** — A l'hôpital de la Charité, M. le professeur agrégé Weill s'est bien trouvé des applications d'orthoforme en poudre dans le traitement de l'eczéma infantile.

Nous n'insisterons pas davantage sur les cas si nombreux et si variés dans lesquels l'orthoforme est appelé à rendre d'incontestables services. Comme nous l'avons dit déjà, toutes les fois qu'on se trouve en présence d'une cessation de continuité des tissus entraînant de la douleur, quelle que soit son origine, l'orthoforme est indiqué.

CHAPITRE IV

DANGERS DE L'ORTHOFORME.

Dans la plupart des travaux parus jusqu'à ce jour sur l'orthoforme, il n'est question que de l'innocuité absolue du médicament ; tous les auteurs le considèrent comme entièrement dépourvu de toxicité, et, par suite, pouvant être employé sans danger à l'instar d'une poudre inerte. Ce manque absolu de toxicité dont jouit l'orthoforme est même une des conclusions formelles par lesquelles M. Ducray termine son travail inaugural.

« Si l'orthoforme est parfois toxique pour l'expérimentateur, dit cet auteur, il ne l'est jamais pour le clinicien, qui peut en administrer autant qu'il en faudra pour atteindre l'effet désiré. »

Nous ne saurions trop nous élever contre l'exagération de cette assertion, et nous nous appuyons en cela non plus seulement sur la théorie, mais sur les faits cliniques, brutaux en leur réalité.

Ces lignes de M. Ducray ne peuvent s'expliquer que par ce fait que l'auteur n'avait pas étudié les conditions de solubilité du médicament dont il parle. Pour lui, « l'orthoforme ne se dissout que lentement et progres-

sivement au niveau de la surface ulcérée sur laquelle il est appliqué et la partie dissoute est juste suffisante pour produire l'anesthésie nécessaire. Cette dissolution est si lente, que les quantités destinées à être résorbées sont toujours minimales et que l'action de l'orthoforme peut se continuer pendant longtemps. »

Si cela est vrai, en effet, dans la plupart des cas, les choses malheureusement ne se passent pas toujours ainsi. Nous avons vu que ce corps se dissout rapidement en présence des alcalis, et les quelques observations qui vont suivre prouvent que lorsqu'on se trouve en présence d'une plaie située en milieu alcalin ou sécrétant une sérosité alcaline, ou encore lorsqu'on emploie des solutions un peu concentrées d'orthoforme, il faut agir avec prudence.

C'est M. Mailland, interne du service de M. le Dr Maurice Pollosson, chirurgien de l'Hôtel-Dieu, qui le premier, attira l'attention sur les accidents dus à l'orthoforme, dans une communication qu'il fit à la *Société de chirurgie*, le 9 mars 1899.

Il rapporta les deux observations suivantes :

I. Femme ayant subi une hystérectomie vaginale totale, et chez laquelle avait subsisté une plaie intravaginale assez étendue. On lui faisait chaque jour de larges applications de xéroforme. Il advint que, par erreur, on lui fit trois pansements successifs avec, chaque fois, une certaine quantité d'orthoforme.

Aussitôt, on voit survenir une très forte éruption.

Comme état général, on constate également une légère anorexie, un peu de céphalalgie ; enfin, les urines renferment des traces d'albumine. La malade présente également une notable élévation de la température :

38^{es} le 26 décembre, (jour du pansement.)

39^{es} le 30 —

39^{es} le 31 —

On s'aperçoit de la méprise et on fait disparaître par une abondante irrigation, toute trace d'orthoforme, qu'on remplace par de la poudre de talc et de bismuth.

Les accidents disparaissent totalement en quarante-huit heures.

II. Malade auquel on avait fait l'ablation d'un épithélioma du nez. Il subsista une large plaie douloureuse, sur laquelle on fit des applications d'orthoforme. Le lendemain, la température s'élevait à 39 degrés ; en même temps survenaient une céphalalgie légère, des nausées et quelques vomissements. En refaisant le pansement au bout de trois jours, on constata une éruption intense de la face, qui fit croire tout d'abord à un érysipèle.

Mais ces accidents étaient bien dus à l'action toxique de l'orthoforme, car, après avoir irrigué abondamment la plaie pour faire disparaître les dernières traces du médicament, on obtint une rapide sédation des accidents.

M. Mailland publia également quelque temps après (1^{er} avril 1899), plusieurs autres cas d'intoxication par l'orthoforme :

Deux survenus dans le service de M. le D^r Rollet, à la suite d'applications d'orthoforme sur des brûlures. Les sujets présentèrent l'éruption, les nausées, les vomissements et l'anorexie déjà signalés plus haut.

Ces troubles disparaissent par la cessation de la médication.

Deux autres cas observés par M. le D^r Lannois, et où les accidents furent consécutifs à des injections répétées d'huile orthoformée à 1/20 dans l'oreille.

Enfin l'observation de M. le Dr Michel (de l'Arbresle), relatant une éruption et quelques phénomènes généraux résultant d'applications d'orthoforme sur des crevasses du mamelon, troubles qui disparurent dès qu'on supprima l'orthoforme.

Outre ces phénomènes d'intoxication maternelle observés dans le pansement à l'orthoforme des crevasses du mamelon, le professeur Pouchet adresse encore à ce médicament un autre reproche.

Les enfants allaités par une nourrice, dont les crevasses du sein ont été pansées avec de l'orthoforme, *perdent du poids*.

M. Teisseire dit, au contraire, dans son travail portant sur vingt-neuf observations qu'il n'en est rien :

« Les feuilles de poids, dit-il, ont présenté des *courbes ascensionnelles régulières*, et *l'innocuité a été absolue* pour la mère comme pour l'enfant. »

A quoi tient cette divergence d'affirmations? Peut-être, pense M. le professeur Manquat, à la technique employée, car il n'est pas douteux que ces deux auteurs aient dûment constaté ce qu'ils avancent.

D'ailleurs, ajoute M. Manquat, en supposant qu'une diminution de poids soit confirmée, cela ne constitue évidemment pas une contre-indication absolue à l'emploi de l'orthoforme dans ce cas particulier.

Suivant, M. Teisseire, avec l'orthoforme, la guérison des crevasses du mamelon s'obtient le plus souvent en quatre ou cinq jours, et il n'est pas douteux que des enfants bien constitués et vigoureux puissent sans danger supporter cette atteinte passagère.

Nous sommes d'ailleurs persuadé que les chances

d'intoxication du nourrisson seraient considérablement réduites, si l'on avait soin, comme le recommande d'ailleurs M. Teisseire, de laver soigneusement le sein avant chaque tétée afin de faire disparaître toute trace extérieure d'orthoforme.

A la suite des observations citées plus haut, M. Mailland a conclu naturellement à la toxicité du médicament, toxicité qui est réelle, incontestable, mais faible, et ne se révélant que dans des circonstances spéciales, sur lesquelles nous avons assez longuement insisté pour ne pas y revenir.

« Ce pouvoir toxique, dit-il, se traduit par deux sortes d'accidents : locaux et généraux.

« Les accidents locaux sont caractérisés par une éruption parfois très intense, formée de plaques rouge foncé, quelquefois papuleuses, confluentes ou isolées, indolores, non prurigineuses, onctueuses au toucher, sans œdème. »

Cette éruption ne revêt pas toujours la forme caractéristique ci-dessus décrite ; elle peut consister en une rougeur intense et diffuse de la peau, qui semble indurée, rugueuse, est parsemée de petites vésicules laissant écouler une sérosité plus ou moins abondante et peut être le siège d'un prurit très intense.

Les accidents généraux, plus rares, simulent le plus souvent, à s'y méprendre, l'embarras gastrique fébrile.

MM. Garel et Bernoud ont prétendu que ces accidents, relatés dans la publication de M. Mailland, étaient dus à des impuretés de l'orthoforme employé.

Nous nous permettrons de leur faire remarquer que l'orthoforme dont on s'était servi dans les deux obser-

vations de cet auteur, a été soumis à un minutieux examen par M. le professeur Hugounencq, lequel l'a déclaré chimiquement pur. La compétence de ce maître, en pareille occurrence, est une réfutation suffisante de cette objection.

A la Société de Dermatologie et de Syphiligraphie, dans sa réunion du mois d'avril 1899, Brocq dit avoir observé, lui aussi, des accidents cutanés, parfois très étendus, liés à l'intoxication générale par l'orthoforme.

1^o S'étant servi à plusieurs reprises d'une pommade orthoformée à 5 pour 100 dans le traitement d'éruptions prurigineuses, il a constaté tout d'abord une sédation assez rapide du prurit. Puis, peu après, il a vu apparaître chez ses malades une éruption médicamenteuse, qui chez un sujet, entre autres, a persisté pendant une quinzaine de jours et s'est accompagnée d'une infiltration dermique.

2^o Chez une jeune femme affectée de deux fissures interfessières et vulvaires, cet auteur fit des applications de poudre d'orthoforme. Il vit bientôt survenir des accidents analogues; en outre, tout le corps se couvrit d'une véritable éruption de nodules infiltrés, rouges, à consistance cartilagineuse, rappelant assez bien les caractères de l'urticaire géante.

3^o Enfin chez un enfant : l'orthoforme lui donna de nouveau des phénomènes d'intoxication générale.

Après les essais de Daulos, qui avait obtenu de bons résultats par l'association de l'orthoforme au calomel en injections hypodermiques, Epstein (de Breslau) a eu recours aux injections d'un mélange d'orthoforme et

d'une émulsion de mercure métallique dans la paraffine, chez vingt syphilitiques.

Dans cinq cas seulement, il a constaté une diminution notable des douleurs que provoque toujours ce mode de traitement.

Chez plusieurs malades, au contraire, la douleur a augmenté par cette association, et dans deux cas, et ceci nous intéresse particulièrement, *il a vu survenir, peu après l'injection, des vertiges, des vomissements avec prostration*, accidents qui ne pouvaient être dus qu'à l'action toxique de l'orthoforme.

Enfin le Dr Portocalis, ex-professeur à la Faculté de médecine de Constantinople, s'est servi également, comme traitement de la syphilis, d'injections intramusculaires d'un mélange de sublimé et d'orthoforme dans la proportion suivante :

Sublimé	5 milligrammes
Orthoforme	75 —

A la suite de cette pratique, il a observé des phénomènes d'intoxication très intenses, caractérisés par des douleurs articulaires violentes, avec gonflement au niveau des articulations, par une prostration profonde et une éruption généralisée, semblable à celle que nous avons signalée.

Ces troubles persistèrent quarante-deux jours et amenèrent un grand affaiblissement du malade.

Cependant, il se pourrait que, dans ces cas, le sublimé ait joué aussi son rôle, car il nous semble extraordinaire qu'une dose si peu considérable d'orthoforme ait pu à elle seule produire des accidents aussi graves.

M. le Dr Tixier, chef de clinique de M. Maurice Pol-

losson, chirurgien major de l'Hôtel-Dieu, a bien voulu nous communiquer l'observation suivante, dans laquelle une pommade à 10 pour 100 d'orthoforme lui a donné des phénomènes d'intoxication à peu près semblables à ceux observés par Brocq et décrits par M. Mailland.

OBSERVATION

*Fistule anale sous-muqueuse intra-sphinctérienne.
Douleurs calmées par une pommade à l'orthoforme.*

M. G..., quarante-cinq ans, opéré le 27 juin 1899, d'une fistule anale.

Homme petit, maigre, chétif. Alcoolisme prononcé. Pas de syphilis, pas d'albuminurie; signes de tuberculose pulmonaire au début, aux deux sommets. Porte depuis huit mois une fistule anale. C'est une fistule complète, sous-muqueuse, intra-sphinctérienne.

L'opération a consisté en une large incision au bistouri avec poursuite des clapiers et culs-de-sac.

Dilatation forcée de l'anus. Pansement avec un sifflet entouré de gaze iodoformée.

Le 8 juillet, on commence à mettre une simple mèche dans la plaie, et, pour empêcher les douleurs consécutives au pansement, on trempe auparavant la mèche dans de la vaseline orthoformée ainsi composée :

Vaseline	30 grammes
Orthoforme	3 —

Ces premiers pansements n'amènent rien de spécial du côté de la plaie.

Nouveau pansement le 11 juillet, puis le 14.

Ce jour-là, on remarque un peu de rougeur dans la région anale et le malade accuse un léger prurit. Aussi le Dr Tixier, qui se méfie de l'action de l'orthoforme, a soin d'enlever l'excé-

dent de la pommade au moment du pansement. La mèche de gaze iodoformée est simplement graissée avec la pommade orthoformée pour faciliter son introduction. On ordonne de préparer de la vaseline boriquée pour le prochain pansement.

Nouveau pansement le 20 juillet. Le malade présente au niveau du sillon interfessier et sur la face interne de chaque fesse, un immense placard érythémateux, ayant l'anus pour centre. Cet érythème est d'un rouge vineux foncé; il est surélevé par rapport aux tissus sains; un bourrelet très net le limite. Sa surface est recouverte d'une quantité de petites squames blanchâtres qui s'exfolient.

Au toucher, on sent que la peau est indurée, rugueuse.

Le malade raconte alors qu'à la suite du dernier pansement, il a souffert d'un atroce prurit de la région anale : les douleurs étaient assez vives pour l'empêcher de dormir. Puis, rapidement, cette rougeur diffuse apparut, tandis qu'une série de petites vésicules, laissaient écouler une assez grande quantité de sérosité. Cependant, il n'y eut pas de symptômes généraux graves. Le malade a continué à avoir de l'appétit. Il ne croit pas avoir eu de fièvre.

Enfin, il n'avait absorbé aucun médicament susceptible d'occasionner une éruption.

Immédiatement, on lave la région avec de l'eau boriquée et on se contente d'enduire la mèche de gaze de vaseline boriquée, supprimant complètement l'orthoforme.

22 juillet. — L'érythème a disparu. Le malade nous signale la présence de quelques papules très prurigineuses sur la face dorsale des mains, qui, dit-il, sont apparues au moment de son prurit anal. Elles disparaissent à leur tour au bout de quelques jours.

Enfin, tout récemment, dans un long article sur l'orthoforme publié par le *Bulletin médical*, le professeur Manquat relate quatre observations de Wunderlich, dans lesquelles l'orthoforme déterminait, par son appli-

cation en pommade, des accidents de *dermatite à forme gangréneuse humide*.

Il cite également le cas de M. Miodowski, dans lequel l'orthoforme produisit des accidents analogues.

Dans ces diverses observations, le médicament était associé, soit à la lanoline, soit à la vaseline, dans la proportion de 10 à 5 pour 100 d'orthoforme.

M. Voigt a encore observé des accidents beaucoup plus curieux et dont la pathogénie est encore plus obscure. Il s'agit d'un malade arthritique atteint de zona, et qui, pansé avec une pommade, contenant pour 10 grammes d'orthoforme, 50 grammes de vaseline et autant de lanoline, guérit en dix jours.

Quatre jours pleins après la suppression de cette médication, surviennent au siège du zona et sur l'étendue de la surface où les linges enduits de pommade orthoformée avaient recouvert la peau, des démangeaisons et une *éruption phlycténulaire avec œdème et rougeur intense*, simulant, à s'y méprendre, une dermite cantharidienne.

Bientôt tout le tronc et la face sont envahis par un *érythème scarlatiniforme accentué*.

Ce n'est que dix jours après que, subitement, l'amélioration se produit.

CHAPITRE V

PARALLÈLE ENTRE LES RÉSULTATS EXPÉRIMENTAUX ET LES FAITS CLINIQUES

Si l'on cherche à se rendre compte comparative-
ment des accidents que l'orthoforme détermine chez
l'homme et chez les animaux, on est frappé de voir
qu'ils sont, en général, assez différents.

En clinique, ce sont les accidents éruptifs et locaux
qui dominent ; les accidents généraux d'ordre nerveux
sont d'ordinaire peu accentués ou n'existent pas, si ce
n'est dans quelques cas signalés par Brocq, Epstein,
Portocalis, et dans lesquels ils consistaient surtout en
céphalalgie, vomissements et prostration plus ou
moins intenses.

Chez l'animal qui a *absorbé* de l'orthoforme, on
n'observe presque uniquement que des symptômes ner-
veux : *agitation, vertiges, titubation, efforts de vomis-
sements, prostration, paralysie, anesthésie*, qui se suc-
cèdent avec une rapidité, une intensité et une gravité
variables, suivant la dose.

A quoi tient cette différence d'action du médicament
dans les effets habituellement observés à la clinique et
au laboratoire ?

Sans rien préjuger, nous pensons qu'on peut en rechercher la cause dans ce fait capital, que les conditions dans lesquelles le médicament a pu agir sont elles-mêmes très différentes.

Il est évident que chez l'animal, la voie intérieure ayant été presque uniquement employée, on peut penser que l'orthoforme a agi d'une manière beaucoup plus intense, parce qu'il a pu être absorbé en masse avant d'avoir eu le temps d'être éliminé.

Mais les accidents cutanés observés chez l'homme sont-ils dus à l'absorption du médicament? Nous ne pouvons et n'osons l'affirmer, et, avec le professeur Manquat, nous regrettons que, dans aucune des observations citées, on n'ait relevé la présence des produits diamidophénoliques dans l'urine.

Nous avons essayé de reproduire chez les animaux ces éruptions caractéristiques de l'intoxication, signalés en clinique.

Pour cela, nous avons pris trois lapins albinos, et nous leur avons fait une brûlure assez étendue dans la région dorsale, après avoir eu soin de raser les poils, afin de pouvoir observer facilement les téguments. Nous avons saupoudré la plaie vive ainsi obtenue avec de l'orthoforme. Chez l'un d'entre eux nous avons associé l'orthoforme au carbonate de soude, afin de faciliter sa solubilité en le plaçant dans un milieu aussi *alcalin* que possible.

Pendant cinq jours, nous avons renouvelé le pansement à chaque animal avec, chaque fois, 3 grammes environ d'orthoforme pour chacun d'eux.

Nous n'avons pas observé la moindre éruption, ni

aucun accident pouvant être imputé véritablement à l'action toxique du médicament.

Le septième jour, nous avons fait pisser nos animaux pour analyser leurs urines, et dans celles de l'un d'entre eux seulement, *celui chez lequel nous avons associé le carbonate de soude à l'orthoforme*, nous avons obtenu la réaction des produits diamidophénoliques (coloration noire par adjonction de quelques gouttes de perchlorure de fer), prouvant que l'animal avait réellement absorbé et éliminé une certaine quantité de l'orthoforme appliqué sur sa plaie.

On ne peut donc tirer de ces expériences aucune conclusion absolument concluante.

Les troubles nerveux observés en expérimentation sont évidemment imputables à l'arrivée en masse du produit dans l'organisme, sur le système nerveux duquel il peut ainsi exercer son action.

Mais chez l'homme? A quoi attribuer les accidents cutanés observés?

Nous sommes amené naturellement à nous demander, avec le professeur Manquat, s'il ne s'agit pas, soit d'une réduction quelconque de la substance concurrentement employée dans le pansement (lanoline, vaseline, etc.), soit de *la formation, par modification chimique de l'orthoforme, d'une substance agissant à la façon du phénol*.

On sait en effet que l'orthoforme est un agent réducteur très intense et *très altérable*.

Toutefois le professeur Pouchet, dans ses leçons de pharmacodynamie et de matière médicale, parle d'une observation dans laquelle l'orthoforme, employé dans

le but d'analgésier la muqueuse vésicale en vue d'une instillation de nitrate d'argent, réduisit l'argent et mit l'acide nitrique en liberté.

Ce phénomène chimique doit mettre en garde contre les associations de véhicule quelconque à l'orthoforme, à moins qu'on n'en connaisse exactement les effets.

La première hypothèse semble devoir être écartée, ou tout au moins reléguée au second plan, puisqu'on a observé des accidents avec la poudre simple, sans adjonction d'aucun véhicule.

La seconde hypothèse est plus spécieuse. Toujours, en effet, les accidents se sont développés au bout de plusieurs jours, pendant lesquels le pansement avait été laissé en place, tandis qu'ils n'éclatent généralement pas si l'on a soin de changer chaque jour le pansement après avoir soigneusement irrigué la plaie pour faire disparaître toute trace de l'orthoforme appliqué la veille.

Enfin nous émettrons deux autres hypothèses : la première est celle d'une susceptibilité spéciale à certains individus de l'espèce humaine, d'une *idiosyncrasie particulière*, analogue à celle qu'on observe pour l'iodoforme par exemple. La seconde est l'intervention d'influences nerveuses réflexes, désignées par le professeur Soulier sous le nom d'*actions propulsives* et étudiées ensuite par M. Guinard sous le nom d'*actions physiologiques*.

Ce sont celles qu'une excitation d'un point quelconque de l'organisme, s'exerçant principalement sur les surfaces périphériques cutanées, muqueuses, sur les expansions périphériques des nerfs sensitifs centri-

pètes, provoque à une distance plus ou moins grande, *en dehors de toute absorption*.

Il ne nous semble pas invraisemblable que l'orthoforme par lui-même, ou peut-être en s'altérant, en se transformant en une substance plus ou moins caustique et irritante, devienne *le point de départ* de cette excitation périphérique, *de cette action propulsive*, qui détermine, par voie réflexe, des accidents divers, notamment les troubles de la thermogénèse et surtout les éruptions cutanées qui ont été signalées.

Nous croyons, en somme, que l'orthoforme peut produire deux sortes d'accidents, ayant des origines différentes :

Les premiers, liés surtout à des actions de contact et plus ou moins en rapport avec la susceptibilité de certains sujets paraissent être les plus fréquents; les seconds, sous la dépendance d'une absorption vraie du médicament, sont plus exceptionnels; on pourrait peut-être en trouver cependant des exemples dans certains faits cliniques (observations de Brocq, Epstein, Portocalis) qui se rapprochent par quelques points de nos résultats expérimentaux.

Nous avons dit et nous répétons que ces accidents doivent être les plus rares, car les conditions de leur production ne sont assurément pas faciles à réaliser. On ne doit pas oublier, en effet, et M. Guinard insiste beaucoup sur ce point, que dans les conditions habituelles de son emploi, l'orthoforme doit presque toujours s'absorber trop lentement pour se trouver en proportion active suffisante dans l'organisme.

Les recherches expérimentales démontrent qu'il a

un pouvoir d'imprégnation très faible; qu'il ne paraît agir qu'en masse (à part peut-être les conditions d'idiosyncrasie), d'une façon soudaine et relativement fugace; qu'il s'élimine fort bien, de telle sorte que, à doses modérées, il peut traverser l'organisme rapidement et sans produire aucun trouble.

CONCLUSIONS

I. L'orthoforme est un analgésique, au sens propre du mot, et non un anesthésique. Pour agir, il doit être appliqué sur une plaie, sur une partie dénudée, exco-riée ou fissurée, sur une épiderme ou un épithélium altérés, afin de permettre le contact direct avec les éléments nerveux.

C'est un analgésique local précieux, qui, dans quelques cas spéciaux dont nous citons des exemples au cours de ce travail, a rendu et rendra des services incontestables à la thérapeutique de la douleur.

II. L'orthoforme, peu soluble dans l'eau, se dissout facilement dans les solutions et liquides alcalins, ainsi que dans l'alcool.

Il peut trouver dans les liquides organiques, dans les liquides des plaies ou des produits de sécrétions, les conditions suffisantes à sa dissolution partielle, peut-être à sa décomposition.

III. L'orthoforme, en dissolution, s'absorbe facilement et s'élimine de même. Il semble avoir un pouvoir d'imprégnation très faible et ne paraît agir qu'en masse, rapidement — quand la dose est suffisante — mais d'une manière relativement fugace.

Ce sont ces propriétés qui, jointes à sa solubilité faible, en font un médicament inoffensif dans les conditions habituelles de son emploi.

Pratiquement, il est donc assez exact de considérer l'orthoforme comme un agent très peu toxique et généralement sans danger.

Mais l'expérimentation et certains faits cliniques démontrent qu'il n'est pas toujours absolument inoffensif.

IV. Absorbé en quantité suffisante, l'orthoforme s'est présenté *chez tous les animaux* comme un *dépri-mant nervin* remarquable, dont les effets s'accompagnent d'accélération cardiaque, d'hypertension vasculaire, de troubles sécrétoires, de vomissements, de prostration, etc.

V. Les accidents observés *chez l'homme* sont *locaux*, (éruptions cutanées), et *généraux* (céphalalgie, élévation de température, parfois vomissements et prostration plus ou moins intense); mais ces accidents ne sont pas toujours d'une interprétation facile.

Certains d'entre eux paraissent liés à une absorption incomplète du produit, mais, pour les autres, on est autorisé, jusqu'à nouvel ordre, à invoquer un méca-

nisme nerveux réflexe, rappelant les *actions qualifiées de propulsives* par M. le professeur Soulier.

Dans tous les cas, on ne saurait méconnaître la part qui doit revenir à *l'idiosyncrasie* et à l'impressionnabilité spéciale de certains organismes pour l'orthoforme.

Vu :

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE,
SOULIER

Vu

LE DOYEN,
LORTET

Vu et permis d'imprimer :

LE RECTEUR,
Président du conseil de l'Université,
G. COMPAYRÉ

BIBLIOGRAPHIE

- ALBERTIN, Séance de la Société de chirurgie, 9 mai 1899.
BÉROLD, Münchener medic. Wochenschrift, 1898, n° 12.
BLONDEL et Pozzi, Séance de l'Académie de médecine de Paris.
10 mai 1898.
BOCK, Therapeutische Monatschrift, 1898, n° 27.
BOISSEAU, Orthof. et Nirvanine (th. de Bordeaux, 1898).
BONNARD, l'Odontologie, 30 mai 1898.
BROCQ et THIÉBIERGE, Gazette hebdomadaire de méd. et de
chir., n° 32.
DANLOS, Société de dermatologie et de syphiligr., 12 janvier
1899.
DREYFUS, Therapeut. Monatschrift, 1898, n° 27.
DUCRAY, Orthof et Nivanine (th. de Lyon, 1898, n° 44).
EINHORN et HEINTZ, München. med. Woch., 24 août 1897.
FINCK, Aertzliche Praxis, 1898, n° 20.
FREVDENTHAL, Semaine médicale, 15 avril 1899.
GAREL et BERNOUD, Société des sciences médicales de Lyon,
23 mars 1898.
GINESTOUX, Gazette hebdomadaire de Bordeaux, 1898.
GÖPPERT, Semaine médicale, 22 février 1899.
GOTTSTEIN, Arch. für klin. Chir. t. LVII, p. 409.
GUINARD et SOULIER, voir Soulier et Guinard.
HECKER, Inaugural Dissertation, Berlin, 1898.
HERZFELD, Deutsche med. Woch., 1898, n° 25.
HILDEBRANDT, Semaine médicale, 4 décembre 1898.

- HIRSCHBRUCH, Berlin. klin. Woch., 1898, n° 12.
- JESSEN, Deutsche Zahnaerzt. Woch., 1898, n° 10.
- KALLENBERGER, Inaugural Dissertation, München, 1897.
- KASSEL, Therapeut. Monatschrift, 1898, n° 10.
- KINDLER, Fortschritte der Med., 1898, n° 7.
- KLAUSSNER, Münch. med. Woch., 1897, n° 34, et 1898, n° 42.
- KORN, Aertzliche Praxis, 1898, n° 20.
- LICHTWITZ et SABRAZÈS, Bulletin médical, 1897, n° 94, et 1898, n° 7.
- LICHTWITZ, Séance de la Société de laryngol., otol. et rhinologie de Bordeaux, février 1899.
- LOEB, Monatshefte für Dermat., 1898, t. XVII, fasc. 1.
- MAILLAND, Province médicale, 25 mars et 1^{er} avril 1899.
- MANQUAT, Bulletin médical, 1899, n°s 86 et 87.
- MAYGRIER, Revue de thérapeut. médico-chirurgic., 1899.
- MIODOWSKI, München. med. Woch., 1899, n° 17.
- MOSSE, Bulletin médical, 1898, 49.
- NEUMAYER, München. med. Woch., 1897, n°s 40 et 44.
- NOGUÈS, Annales des organes génito-urinaires, t. XVI, n° 22. 1898.
- POUCHET, Leçons de pharmacodynamie et de mat. médicale, 1900. 1^{re} série, p. 587.
- SCHEECH, München. med. Woch., 1898, n° 12.
- SOULIER et GUINARD, Société biologique, 23 et 30 juillet 1898. Archives internationales de pharmacodynamie et de thérapie, 1899, vol. VI, fasc. 1 et 2. Société nationale de médecine de Lyon, novembre 1898.
- SUDECK, Deutsche. med. Woch., 24 février 1898.
- TCHERNOGOUBOV, Semaine médicale, 1898, n° 16 (annexes).
- TEISSEIRE, Traitement des crevasses du sein par l'orthoforme (th. de Paris, 1898, n° 40).
- VOIGT, Société de thérapeutique, 11 octobre 1899.
- WUNDERLICH, München. med. Woch., 1899, n° 17.
- YONGE, British medical Journal, 5 février 1898.

TABLE

INTRODUCTION	11
CHAPITRE I. — Quelques mots d'histoire sur l'ortho- forme	13
CHAPITRE II. — Physiologie et toxicologie de l'orthoforme.	18
I. Solutions d'orthoforme.	20
II. Absorption et élimination de l'orthoforme	25
III. Toxicité de l'orthoforme	29
IV. Les effets sur les principaux systèmes de l'orga- nisme	38
V. L'orthoforme chez les animaux acérébrés	51
CHAPITRE III. — L'orthoforme en clinique	54
I. Indications générales	54
II. Emplois cliniques divers	55
CHAPITRE IV. — Dangers de l'orthoforme (accidents obser- vés chez l'homme).	72
CHAPITRE V. — Parallèle entre les résultats expérimentaux et les faits cliniques	82
CONCLUSIONS	89
BIBLIOGRAPHIE.	93

